Е.С. БЕЛОЗЕРОВ

ЛЕКАРСТВО ДРУГ

ЛЕКАРСТВО ВРАГ

Е. С. БЕЛОЗЕРОВ

ЛЕКАРСТВО — ДРУГ, ЛЕКАРСТВО — ВРАГ

Издательство «НАУКА» Казахской ССР

АЛМА-АТА · 1982

УДК 616—08—06:615.065

Белозеров Е. С. Лекарство — друг, лекарство — враг. — Алма-Ата: Наука, 1982. — 128 с.

Лекарства помогают всем иам в борьбе с недугами, ио они же при иеумелом использовании могут стать причииой серьезных осложнеиий и даже смерти. В арсеиале лечебных средств иасчитываются десятки тысяч различных препаратов, купить которые может каждый из иас. Благодаря широкой пропагаиде медицииских зиаиий население в иашей страие хорошо осведомлено об их назначении. Однако это же зачастую служит одиой из причии чрезмерного увлечения лекарствами.

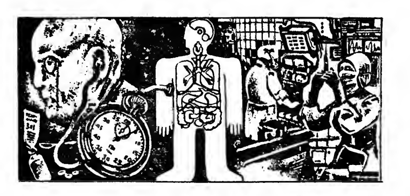
Автор рассказывает о полезном действии лечебиых средств и об осложнениях, которые оии порой могут вызывать. Описаиы клииическая картииа наиболее типичных медикаментозных осложиеиий, их лечеиие и профилактика.

Книга предназиачеиа для широкого круга читателей.

Ил. 1. Табл. 1.

Ответственный редактор
академик АН КазССР
Н. Д. БЕКЛЕМИШЕВ

Б $\frac{50200-116}{407(05)-82}$ 144.82.4104010000



ОТ АВТОРА

За годы советской власти отечественное здравоохранение достигло значительных успехов. Более чем в три раза снизилась общая смертность, детская смертность — в десять раз, вдвое возросла средняя продолжительность жизни. Так, если в дореволюционной России для женщин она равнялась 33 годам, то к 1974 году достигла 74 лет. Создана мощная материально-техническая база здравоохранения. Только по сравнению с предвоенными годами количество врачей увеличилось в шесть раз. Более чем в пять раз возросло число средних медицинских работников, в четыре раза — количество больничных коек, в три раза расширилась сеть санаториев и учреждений отдыха. По статистическим данным ВОЗ, на 1977 год в мире насчитывалось 3,3 миллиона врачей (Ежегодник мировой санитарной статистики за 1980 год. Женева, 1981), из них треть приходится на врачей нашей страны.

В борьбе за здоровье человека большое значение имеет организация лечебного дела. Среди различных методов комплексного лечения ведущая роль нередко принадлежит лекарственной терапии. Значение лекарств в регулировании нарушенных функций и восстановлении поврежденных структур больного организма непосредственно зависит от тяжести патологического процесса. Если легкие, а иногда и среднетяжелые формы многих заболеваний не всегда требуют медицинской терапии, то тяжелые, сопровождающиеся выраженными сдвигами на клеточном, органном, тканевом и чаще организменном уровне с угрозой для жизни больного, предполагают обязательное применение медикаментов и других средств лечения.

Разработка, испытание и выпуск медикаментозных средств превратились в фармацевтическую индустрию. В 1978 году фармацевтическая продукция в мире оценивалась в 70 000 млн. долларов, причем 20% ее приходилось на европейские страны социалистического лагеря. В экономически развитых странах на душу населения ежегодно выпускается лекарств на сумму 70 долларов (правда, в наименее развитых странах эта сумма не превышает 1 доллара).

Фармацевтическая промышленность из года в год увеличивает арсенал выпускаемых лекарств, улучшает их качество, очищая от вредных и балластных веществ и усиливая лечебный эффект. Все это позволяет тоньше и целенаправленнее воздействовать на течение заболевания, добиваться нужного действия лекарственных препаратов в более короткий срок.

Успехи современной лекарственной терапии несомненны, благодаря ей значительно снизилась общая смертность, сократились длительность большинства болезней и время пребывания больного на койке. Вакцинальная про-

филактика позволила забыть о некоторых ранее широко распространенных инфекционных болезнях.

Научные исследования, связанные с лекарственными средствами, стремительно начали развиваться в XIX веке. В самом начале его (1811 г.) французский аптекарь Б. Куртуа получил из золы морских водорослей йод, прочно вошедший ныне в арсенал медикаментозных средств. К концу столетия ученые создали уже значительное число лекарственных препаратов из растений. Одновременно все более интенсивными становятся поиски в области синтеза химических лекарств. Однако терапия минувшего века остается в основном симптоматической, направленной на устранение различных проявлений болезни, не затрагивая их причины. Так, широко распространенный в прошлом брюшной тиф лечили в основном сердечно-сосудистыми и жаропонижающими препаратами.

Эпохой подлинной лекарственной революции стал XX век. Были получены химиотерапевтические препараты исключительной эффективности; сначала сульфаниламиды, а затем антибиотики в корне изменили лечение болезней и, мало того, клинику заболеваний, их исходы. Гормоны и их аналоги, витамины, психофармакологические препараты, заменители крови, гипотензивные средства позволили вмешиваться в механизм болезни, появилась патогенетическая терапия. Например, детскую смертность удалось резко снизить благодаря антибиотикам; эффективная терапия ревматизма стала возможной в связи с применением стероидных гормонов.

Достигнутые наукой успехи в получении высокоэффективных лекарственных средств позволяют с оптимизмом смотреть в будущее. Мы вправе ожидать в ближайшие годы важных открытий в области терапии самых грозных и трудноизлечимых заболеваний.

Однако, несмотря на достигнутый прогресс, лекарст-

венная терапия относится к наиболее сложным и до конца не изученным разделам медицинской науки, ибо пока не существует ни одного медикаментозного средства, которое обладало бы только полезным для человека действием. Хотя большинство нежелательных эффектов лекарственных препаратов на организм известно, тем не менее не все они прогнозируемы, часто внезапны, а иногда настолько интенсивны по своим проявлениям, что создают бо́льшую угрозу жизни, чем заболевание, по поводу которого они были назначены. В силу этого, а также ряда других объективных причин на фоне постоянного пополнения медицинской практики новыми эффективными лекарствами проблема лечения больных не только не облегчается, но становится все более сложной. Во многом это связано со слабым пониманием того, что лекарство не только друг человека, но и его враг, иногда весьма опасный.

По далеко не полным данным, примерно у 10—20% получающих лекарственные средства наблюдаются медикаментозные осложнения. С каждым годом растет на земном шаре число людей, не переносящих от одного до нескольких лекарственных средств; в литературе для них появился термин — «медикаментозный человек».

Одной из ведущих причин нарастания числа медикаментозных осложнений является нерациональное применение лекарственных средств, необоснованное использование их там, где можно было бы обойтись без медикаментозной терапии. О том, что часто можно избежать применения различных препаратов, свидетельствует следующее наблюдение с использованием плацебо — средств, по форме похожих на те или иные лекарственные препараты, но состоящих из безвредных, не оказывающих какого-либо лечебного действия веществ. Психологический эффект основан на том, что больной не знает, что принимает не лекарственный препарат, а плацебо.

Тем не менее при его использовании у половины больных был получен такой же эффект, как при приеме болеутоляющих средств: у 60% больных проходит головная боль, у 40% можно снять приступ бронхиальной астмы.

О частом и нерациональном использовании лекарственных препаратов свидетельствуют исследования фармацевтического колледжа в Огайо в 1976 году, показавшие, что в США, где широко распространена частнопредпринимательская деятельность врачей, лишь в 13% случаев применение лекарственных средств было оправданным, в 22% — сомнительным и в 65% — нецелесообразным.

Росту медикаментозных осложнений способствуют необоснованное увлечение лекарственными средствами, распространенное самолечение. Например, в 60-х годах в нашей стране каждый шестой амбулаторный больной требовал от врача назначения в вену глюкозы с витаминами.

Заболевания, обусловленные лекарственными средствами, становятся причиной увеличения смертности. В практической деятельности врач оказывается в положении, когда приходится взвешивать степень риска своих действий. Причем, если риск хирурга можно четко проследить в ближайшее время, то риск терапевта не всегда ярко выражен, хотя по своим последствиям нередко более велик. Такие широко применяемые лекарственные средства, как сердечные гликозиды, гормоны, антикоагулянты, некоторые диуретики по силе действия приравниваются к ножу хирурга. Только кортикостероидные гормоны способны вызвать около 40 видов медикаментозных осложнений. Из общего числа известных лекарственных средств более 200 могут вызвать поражение печени. Многие лекарственные препараты способны дать неблагоприятные реакции в отдаленном периоде после лечения

В 1930—1945 годах применялся рентгеноконтрастный препарат торотраст, способствовавший спустя 15—20 лет возникновению злокачественных опухолей. Применяемый для лечения бесплодия прогестерон стимулирует развитие рака влагалища у девочек, матери которых применяли это лекарственное средство.

Итак, за последние три-четыре десятилетия появилось около 90% всех существующих медикаментов, количество которых исчисляется десятками тысяч, что позволяет говорить о «фармацевтическом взрыве». В этих условиях особенно актуальной становится проблема оценки их положительного и отрицательного эффекта. Ибо, как правильно отмечают многие клиницисты, мы живем в период все более безопасной хирургии и все более опасной лекарственной терапии.

Как нож хирурга, наносящий рану неповрежденной ткани прежде, чем добраться до гнойника, лекарство, спасая в целом организм человека, явилось для человечества избавлением от многих недугов. Колоссальный эффект, которого добилась современная медицина благодаря лекарственной терапии, несравним с отрицательными сторонами медикаментозного лечения. Тем не менее осложнения встречаются, часто возникая не по вине медицинских работников, а в силу неправильного применения лекарств самими больными в результате самолечения. Об опасности их возникновения должен знать каждый. Автор будет считать свою задачу выполненной, если читатель, ознакомившись с брошюрой, сделает правильный вывод, что лекарство — друг в руках специалиста, в руках же не знающего медицины человека оно может стать врагом. Эти соображения заставили нас обратить особое внимание на теневые стороны лекарственной терапии и лишь частично отразить ее огромные успехи.

ЛЕКАРСТВО — ДРУГ

•

На протяжении всей своей истории человечество задумывалось над вопросами, что такое болезнь, что лежит в ее основе, какие сдвиги в организме происходят при болезни и как от нее избавиться. Успехи естественных наук, в первую очередь химии, физики, биологии, позволили понять многие стороны болезненного процесса, превратили медицину из искусства врачевания, веками окруженного тайнами магии, в точную науку. Было установлено, что в основе заболеваний лежат известные в природе физические и химические явления, причем многие человеческие недуги обусловлены проникновением в организм болезнетворного начала — микроорганизма. В результате воздействия микроорганизма в органах и системах человека возникают функциональные сдвиги, сопровождающиеся морфологическими изменениями, нарушается

динамическое постоянство внутренней среды организма.

По мере накопления знаний об окружающем мире человек накапливал знания и о самом себе, в частности о лечении болезней при помощи различных средств, прежде всего материальной среды — растений, минеральных веществ и т. п. Эти средства получили название лекарств, а наука, изучающая действие лекарств на организм больного человека, — фармакотерапии, или лекарственной терапии. Лекарственные средства — это химические соединения природного или синтетического происхождения, применяемые для лечения, диагностики или профилактики заболеваний.

До прошлого столетия в основном использовались лекарственные средства растительного, животного и минерального происхождения. Человек мало знал о строении и функции органов и систем, о причинах болезней, механизме их развития, а также о химической структуре лекарственных средств, их превращениях в организме человека. Кроме того, не было еще надежных методов оценки терапевтического действия лекарств. В результате в прошлом часто применяли такие средства, которые вообще никак не влияли на патологический процесс. Так, для лечения широко использовались драгоценные камни, в качестве лекарств фигурировали измельченный рог мифического единорога, высушенные собачьи экскременты с красивым названием «Альбум грекум» рекомендовались при болях в горле, лошадиный навоз — при плеврите.

Однако и в наше время, когда получены действительно эффективные лекарственные средства, среди населения бытует мнение, что против любого проявления болезни имеется соответствующее лекарство, и тем богаче арсенал рекомендуемых лекарственных средств, чем менее изучена болезнь.

Между количеством используемых лекарственных средств в ту или иную эпоху и достижениями фармакологической науки прямой зависимости не существует. Так, в трехтомной работе Г. Перейры (1854—1857) «Элементы медицинской материи» из описанных на 2577 страницах лекарственных средств лишь небольшая часть в настоящее время может быть признана эффективной.

Первые научные успехи лекарственной терапии связаны с лечением малярии хиной — препаратом, выделенным из коры хинного дерева. Выделение хины в чистом виде послужило толчком к изготовлению лекарственных средств из растений. Только в период с 1803 по 1896 год было получено 28 алкалоидов — азотсодержащих органических веществ природного происхождения, обладающих выраженной физиологической активностью. Так, в 1806 году выделен морфий, а в 1818 — стрихнин, 1819 — кофеин, в 1931 — кодеин, а к настоящему времени — более тысячи алкалоидов.

Следующим этапом медикаментозной терапии было внедрение в практику синтетических лекарственных средств. Первое такое средство — амилнитрит — применил в 1867 году Л. Брантон для снятия приступов стенокардии. Очевидно, это был первый случай, когда лекарственный препарат вводился в медицинскую практику после экспериментальных исследований на животных. Л. Брантон установил, что амилнитрит у животных вызывает расширение коронарных сосудов, что и послужило основанием к назначению его при болезненном спазме сердечных сосудов у больных. Вскоре после этого медицина пополняется новыми синтетическими лекарственными средствами, в том числе широко используемыми в практике амидопирином (1884 г.), фенацетином (1887 г.), аспирином (1893 г.).

Крупнейшим достижением медицинской науки было

создание медикаментозных средств, действующих не на организм человека, а на возбудителя болезни. Лечение данными препаратами получило название химиотерапии. Основоположником ее был немецкий ученый П. Эрлих, в 1907 году обосновавший концепцию стерилизации организма больного химиотерапевтическими средствами. Первый химиотерапевтический препарат разработан самим П. Эрлихом, который в 1910 году совместно с С. Хито открыл эффективность синтетического мышьяковистого препарата сальварсана против сифилиса. Через два года П. Эрлих внедрил более действенный препарат — неосальварсан.

Колоссальным шагом в терапии бактериальных заболеваний было открытие сульфаниламидов. В 1933 году немецкие врачи сообщили о выздоровлении от бактериальной инфекции безнадежно больного десятимесячного ребенка в результате лечения стрептозоном. В 1935 году Г. Домагк показал высокую эффективность стрептозона при экспериментальной инфекции у мышей. Француз К. Левадити установил, что на возбудителей болезни действует продукт распада стрептозона — сульфаниламид. Так началась эра сульфаниламидной терапии. Весьма примечательно, что сам сульфаниламид ученые синтезировали в 1908 году, т. е. за три десятка лет до того, как было установлено его эффективное действие на многие виды бактерий.

Открытие антибактериального действия сульфаниламидов приблизило создание антибиотиков. В 1928 году в Лондоне А. Флеминг установил, что одна из разновидностей плесени подавляет рост болезнетворных бактерий. Хотя действующего начала плесени А. Флеминг не получил, но дал ему название «пенициллин». Через 10 лет группа врачей под руководством профессора Г. Флори стала изучать вещества естественного происхождения, обладаю-

щие бактерицидным эффектом. Ученым удалось выделить немного неочищенного пенициллина и в 1940 году они впервые в мире применили его в терапии больного тяжелой стафилококковой инфекцией. Первого больного спасти не удалось, так как врачи еще не имели достаточного количества антибиотика, но в дальнейшем был получен исключительный эффект.

Если до XIX века в медицинской практике применялись лекарственные средства в основном растительного происхождения, то во второй половине прошлого столетия уже внедряются некоторые синтетические препараты (хлороформ, хлоралгидрат, ацетилсалициловая кислота, фенацетин). Но подлинного успеха лекарственная терапия добилась в XX веке. Интересные сведения в этом плане приводит Ж. Геддам (1954 г.), по подсчетам которого в XVII—XVIII веках лекарственные средства появлялись с частотой 5 препаратов в 100 лет, в конце XIX столетия — 1,6 в год, в XX — 2,7 с ежегодным увеличением темпа. Так, с 1958 по 1970 год в практику внедрено 467 новых препаратов, а в настоящее время синтезируется 36 препаратов в год. Современный терапевтический арсенал включает около 25 тысяч лекарств с различными путями введения в организм. Возрастают не только количество выпускаемых вновь оригинальных лекарственных средств, но и сила их воздействия на организм. Создаются сложные, многокомпонентные медикаменты, обеспечивающие высокий терапевтический эффект.

Создание многокомпонентных лекарств уходит своими корнями в далекое прошлое. Наиболее колоритным по своей бесполезности и дороговизне был препарат, вплоть до нашего столетия числившийся в официальной фармакологической документации ряда стран и известный под названием «териака Андромаха», или просто «териака». Понтийскому царю Митридату VI (126—64 годы до н. э.)

приписывают изобретение основы этого многокомпонентного препарата — так называемого митридациума. Врач римского императора Нерона (I век н. э.) Андромах пытается изготовить эффективный препарат против укуса змей и к митридациуму добавляет мясо змеи и ряд других компонентов. Знаменитый врач древности Клавдий Гален (130—200 годы н. э.) описывает рецепт этого препарата, включающий 63 ингредиента. Во французской же фармакопее XVI—XVII веков в териаку входит 71 ингредиент. Очень часто в нее включали все то, что не могло быть использовано в самостоятельном виде. Сохранилось предание, что один французский аптекарь говорил Клоду Бернару, будущему основоположнику физиологии, в то время проходившему практику в аптеке: «Не выбрасывайте это, мсье Клод, пойдет для териаки». Из фармакопеи Франции териака исчезла в 1788 году, причем ее исключение сопровождалось следующим комментарием: «Занимавшая столь долго и столь большое место в фармации и терапии, териака отныне покидает арену истории и переходит в область легенд».

Политерапия, т. е. назначение одновременно нескольких препаратов, в том числе в виде одного лекарственного средства, состоящего из ряда компонентов, особенно широко использовалась в прошлые столетия. Примером того может быть описание терапии в Англии в викторианский период. Т. К. Олбатт в 1913 году, будучи уже в возрасте 77 лет, писал: «Когда я начинал практиковать, было в обычае ко дням консультаций готовить письменный стол, перья, чернильницы для выписки рецептов — этих монументальных произведений. Для каждого симптома назначали особый медикамент и несколько добавочных для заболевания в целом. Предписание торжественно утверждалось и подписывалось двумя врачами и более; чем многословнее был рецепт, тем большее уважение к себе

он внушал родственникам и друзьям заболевшего, которые смотрели на рецепт как на инструмент выздоровления. Если лекарства не давали ожидаемого результата, это значило, что врач консулвтирующий и врач лечащий не нашли нужного состава; если же, наоборот, успех был налицо, рецепт объявляли ценнейшим документом, как банковский билет».

Многокомпонентные лекарственные препараты широко используются и в настоящее время, но в отличие от прошлого при комбинации лекарств научно обосновывается их совместимость, влияние друг на друга, возможные химические воздействия и оправданность сочетанного введения.

Терапия лекарственными средствами в зависимости от целей делится на этиотропную, т. е. воздействующую на причину болезни, ее возбудителя, патогенетическую (воздействие на механизм развития болезни), симптоматическую (в целях устранения отдельных симптомов болезни), заместительную (например, введение гормона инсулина больным сахарным диабетом в связи с недостаточной функцией определенных отделов поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин), профилактическую и др.

На XXXIX сессии Общего собрания Академии медицинских наук СССР, посвященной 60-летию Великой Октябрьской социалистической революции (Вестник АМН СССР, 1977, № 11—12), ведущие ученые страны дали анализ достижениям советской медицинской науки за годы советской власти. Бурное развитие социалистического здравоохранения во многом связано с коренными социальными преобразованиями страны. Достаточно сказать, что к этому периоду национальный доход страны увеличился по сравнению с дореволюционным в 65 раз. Наряду с возросшим благосостоянием населения, увеличением числа медицинских работников и улучшением

материально-технической базы здравоохранения успехи советской медицины во многом связаны с улучшением лекарственного обеспечения, без которого немыслима ни одна отрасль медицины. Невозможно представить себе хирургию без наркотических и обезболивающих препаратов, без средств борьбы с гнойной инфекцией, сердечно-сосудистых лекарств, без того огромного арсенала медикаментов, которые позволяют вывести больного из критического состояния после операции.

Как полостная хирургия невозможна без асептики и антисептики, так лечение гнойных ран невозможно без антимикробных лекарственных средств, сульфаниламидов и антибиотиков. Без них современная хирургия вернулась бы к прошлому, ко времени «хирургии отчаяния», хирургии на конечностях, хирургии без тех сложных операций, которые позволяют вернуть к жизни тысячи ранее обреченных на смерть больных.

Разработка и внедрение активной хирургической тактики, улучшение техники, внедрение интенсивной и антибактериальной терапии позволило в десять раз снизить смертность от острого аппендицита, перитонита и других гнойных хирургических заболеваний. Отечественная хирургия занимает первое место по результатам оперативного лечения заболеваний легких. Даже при таком прогностически неблагоприятном заболевании, как рак легких, оперативное лечение дает до 40% пятилетнюю переживаемость.

Внедрение в хирургию иммуноактивных лекарственных средств позволило значительно расширить возможности пересадки органов и тканей. К началу 1976 года в мире осуществлено около 300 пересадок сердца, 20 тысяч раз была пересажена почка, 250 раз — печень, 40 — легкое и 50 — поджелудочная железа. С единственной пересаженной почкой человек живет 20 лет, с пересажен-

ным сердцем — 9 и 6 лет — с донорской печенью (Говалло В. И. Трансплантацня тканей в клиннке. М., 1979).

Опухоли — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. И здесь химиотерапия в настоящее время заняла прочное место в качестве самостоятельного метода или составной части комбинированного лечения. В нашей стране применяется более 30 лекарственных средств так называемого цитостатического действия, т. е. останавливающих рост опухолей. Причем химиотерапия цитостатиками является единственным методом лечения таких опухолевых заболеваний, как лейкозы (белокровие), генерализованная форма лимфогранулематоза и других. И хотя в большинстве случаев данная терапия дает лишь временный эффект, в ряде ситуаций она является единственным средством, позволяющнм продлить жизнь больного, иногда на годы. Если в 1948 году средняя продолжительность жизни больного острым лейкозом равнялась 2 месяцам, то в настоящее время у 17% больных лимфобластозным лейкозом удается добиться ремиссин длительностью свыше 5 лет, т. е. получить практическое выздоровление.

Химиотерапия при опухолевых заболеваниях не играет ведущей роли и практнчески используется для продления жизни больного. Важное значенне здесь нмеет профилактика. Уже сейчас заболеваемость злокачественными опухолями удалось бы снизить в десятки раз, если бы выполнялись рекомендации медицины (режим пнтания, личная гигиена и др.). Опухоли легче предупредить, чем лечить. Тем не менее противоопухолевые препараты оправданы в комплексной терапии для профилактики рецидивов и метастазов. Так, использование химиопрепаратов после оперативных вмешательств сокращает число рецидивов вдвое, а в последнее время, прн одновременном применении нескольких лекарственных средств, число

рецидивов удалось уменьшить в пять раз при послеоперационной химиотерапии по поводу рака молочной железы. Хорошие результаты интенсивной химиотерапии получены после операции по поводу рака молочной железы со стойкой ремиссией у 90% больных. Правда, данное лечение весьма токсично, своей продолжительностью мучительно для больных, но выраженный клинический эффект более чем у половины больных, считавшихся безнадежными, свидетельствует о возрастающих возможностях химиотерапии при этом опасном недуге.

В настоящее время только в нашей стране проживает почти 2 миллиона человек, полностью излечившихся от опухолевых заболеваний, из них 46% живут более 5 лет и 20% — более 10 лет. В последние 15 лет нет больше роста смертности от рака, кривая смертности от рака мужчин превратилась из восходящей в горизонтальную линию, а у женщин — из восходящей в нисходящую.

Хотя химиотерапия опухолей пока остается в большей степени областью надежд и будущего, ученые ведут неослабевающий поиск. Даже в пересчете на все население экономически развитых стран победа над опухолями позволит продлить жизнь на 2—3 года, а если пересчитать на погибших от опухолей, то в среднем каждый, кто заболел, выиграл бы 16 полноценных лет жизни. Человек, заболевший лейкозом в детском возрасте, при решении проблемы мог бы прожить еще свыше 50 лет (Вестник АМН СССР, 1977, № 12).

Оценить непосредственную эффективность лекарств в самой обширной отрасли медицины — терапии — представляется задачей более сложной, нежели в хирургии, из-за огромного количества лекарственных средств, применяемых при терапевтических заболеваниях. Особенно трудно однозначно оценить действие лекарств при заболевании внутренних органов. В общепринятом понятии

эффективность — это отношение полезного эффекта к затратам на его получение. В медицинской практике выделяют несколько видов эффекта: это социальный эффект, связанный с изменением демографических показателей, например продолжительностью жизни, рождаемостью, смертностью и т. п.; затем медицинский эффект — показатель чисто медицинских достижений, например снижение заболеваемости, продолжительности болезни, обострений, ликвидации некоторых болезней; наконец, экономический эффект, отражающий окупаемость медицинских затрат в связи со снижением временной нетрудоспособности или инвалидности.

Среди терапевтических болезней наиболее актуальной проблемой являются сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные характерным для нашего века перенапряжением нервной системы, а также усиленным питанием при малой подвижности. В последние годы для лечения сердечно-сосудистой патологии разработаны новые схемы терапии. Например, внедрение антикоагулянтов и лизирующих ферментов в терапию инфаркта миокарда позволило уменьшить смертность в 2,5 раза. Разработка принципов лечения аритмий, связанных с нарушением проводимости сердца, позволила уменьшить частоту летальных исходов острого инфаркта миокарда на 15—20%. Организация отделений интенсивного наблюдения с расширением показаний к назначению фибринолитических и других препаратов снизила летальность от инфаркта миокарда с тяжелым и осложненным течением на 5—10%.

Внедрение новых методов диагностики симптоматической гипертонии позволило более чем в пять раз увеличить раннюю диагностику болезни и своевременно проводить терапию.

Впервые советскими учеными были разработаны критерии диагностики ревматизма, создана оригинальная

схема лечения болезней, в том числе затяжных, вяло текущих и непрерывно обостряющихся форм. В результате этого стало возможным практическое выздоровление 82—85% больных, перенесших первичный ревмокардит. С 30—40 до 15% у детей и до 7% у взрослых снижена частота формирования порока сердца. В практику здравоохранения внедрены схемы длительной этапной терапии больных с использованием глюкокортикостероидных гормонов, иммунодепрессантов, противовоспалительных средств, аминохинолиновых препаратов.

Об успехах лекарственной терапии острых пневмоний свидетельствуют статистические данные о летальности по больницам Москвы. В 1934 году она составляла 23,7%, в 1960 — лишь 1,4%. Частота гнойных осложнений острых пневмоний в связи с внедрением антибиотикотерапии снизилась в 3 раза.

В области гастроэнтерологии разработаны и внедрены в практику методы экстренного визуального обследования с помощью эндоскопов верхних и нижних отделов пищеварительного тракта при одновременном переливании крови и интенсивной терапии у больных желудочно-кишечными кровотечениями. Для этих больных разработаны способы лазерного прижигания и схема удлиненной терапии сроком не менее 2 лет, предусматривающая рациональное трудоустройство больных, психотерапию, физиотерапию, лечебную физкультуру и санаторно-курортное лечение с ограниченным применением медикаментозных средств.

Определенные успехи получены в области гематологии. Разработано программное лечение острого лимфобластного лейкоза с использованием винкристина и преднизолона. Пятилетнего безрецидивного выживания половины больных лейкозом детей удалось добиться внедрением в практику комплексной радиохимнотерапии.

Пятилетний срок переживания 85% больных I и II стадиями лимфогранулематоза стал возможен при проведении лучевой терапии в сочетании с полихимиотерапией.

Одной из ведущих проблем здравоохранения является охрана здоровья матери и ребенка. Научные исследования последних лет позволили глубже проникнуть в сущность, механизм развития аномалий родовой деятельности. Эти исследования дали возможность разработать целенаправленные мероприятия по сохранению жизни ребенка и здоровья матери. Новейшие методы исследования позволили изучить действие на плод патологических процессов в организме матери, лечебных мероприятий и операций в родах. Так, было выявлено влияние на внутриутробное развитие ребенка эндокринной патологии матери, расшифровано значение различных токсических, лекарственных, лучевых воздействий на плод и выяснены причины некоторых врожденных уродств. Все это позволило наметить конкретные меры по профилактике вредных воздействий на внутриутробное развитие ребенка. Пересмотрены и усовершенствованы методы возбуждения и стимуляции родовой деятельности, тактика ведения родов, применение акушерских операций. Это привело к снижению числа операций при беременности и родах, улучшению показателей заболеваемости и смертности новорожденных во многих родовспомогательных учреждениях страны почти в два раза. Так, внедрение метода электрического обезболивания позволило исключить или сократить до минимума применение лекарственных препаратов беременной женщиной при многих патологических состояниях.

В педиатрии в последние годы апробированы и внедрены в практику методы интенсивной терапии тяжелой гипоксии у детей с глубокой степенью недоношенности. Применение новых антибиотиков, разработка комплекс-

ного патогенетического лечения, включающего интенсивную терапию, привели к снижению летальности от токсических и токсико-септических форм острой пневмонии у детей с 40—45 до 1—2%. Научно разработаны и внедрены в практику методы специфической диагностики аллергических заболеваний детей, неспецифической гипосенсибилизации, методы применения отечественного гистоглобулина, антигистаминных средств и некоторых физиотерапевтических процедур. Предложена система первичной профилактики артериальной гипертонии у детей, принципы патогенетической терапии. В последнее время получила признание методика щадящей иммунизации детей, имеющих условные противопоказания к вакцинации. Уточнены представления о влиянии вакцинальной реакции на органы ребенка и о патогенезе поствакцинальных осложнений, намечены пути их предупреждения.

В нашей стране достигнуты исключительные успехи в борьбе с заразными заболеваниями. Важная роль при этом принадлежит разработке новых лекарственных препаратов, обеспечивающих как эффективное лечение, так и качественную профилактику. Например, по данным ВОЗ (1975), на земном шаре заразными формами туберкулеза страдают около 15—20 миллионов и ежегодно умирают от него около 5 миллионов человек. Благодаря заботам государства в нашей стране туберкулез введен в раздел социальных проблем, и успехи в борьбе с ним разительны. Если в первые годы советской власти больные туберкулезом составляли 4—8% всего населения и от него ежегодно умирало 330—526 человек на 100 000 жителей, то в 30—40-е годы смертность снизилась на 25—30%, а в 1950—1955 годы — в 2,7 раза.

В Казахстане за последние 14 лет смертность от ту-

беркулеза снизилась на 58% в городах и в 2,5 раза в сельской местности. В результате за период с 1938 по 1967 год по республике средняя продолжительность жизни за счет снижения смертности от туберкулеза увеличилась для городского населения на 3,5 года. В целом экономический эффект от снижения заболеваемости и смертности за 14 лет по Казахстану превысил затраты на борьбу с туберкулезом в 1,8 раза. Причем основные успехи в борьбе с этим заболеванием достигнуты благодаря раннему выявлению больных, лекарственной терапии, а также вакцинопрофилактике населения (Шефер Л. Б. Экономическая эффективность противотуберкулезных мероприятий. М., 1977).

Многие специалисты связывают наступивший в последние годы перелом в эпидемиологии туберкулеза с успешной химиотерапией больных, хотя нельзя не забывать и роль повысившегося материального уровня жизни населения. Заболевший туберкулезом уже не чувствует себя приговоренным к смерти благодаря внедрению в практику специфических противотуберкулезных средств — гидразида никотиновой кислоты и его производных, в частности фтивазида; позже к ним были присоединены этоксид, этионамид, циклосерин, высокоэффективные антибиотики. При своевременно начатом лечении большинство больных выздоравливают полностью. Так, до внедрения в терапевтическую практику антибактериальных препаратов из числа заболевших умирало в среднем 50—80%, а средняя продолжительность жизни больных составляла 2,5—5 лет.

Уже вскоре после получения противотуберкулезных химиопрепаратов смертность больных, выделяющих бактерии, снизилась до 12,9%, а средняя продолжительность жизни, даже с запущенными формами, превысила 10 лет. При современном лечении в условиях стационара ком-

плексная химиотерапия позволяет у 85—90% больных добиться клинического выздоровления. Летальные исходы у впервые выявленных туберкулезных больных, своевременно подвергшихся длительной химиотерапии, практически ликвидированы. Этапное стационарно-диспансерное лечение вновь выявленных уже к исходу 12 месяцев полностью восстанавливает трудоспособность у 87,5% и лишь 6,3% переводятся на инвалидность.

Химиопрофилактика туберкулеза среди контактировавших с больными позволяет снизить заболеваемость в 4—8 раз, а по данным последних лет, — даже в 10 раз в период ее проведения и в 4 раза в целом (при наблюдении в течение 12 лет). За 3 года применения метода химиопрофилактики контактных (1965—1968) их заболеваемость в Казахстане снизилась в 2,5 раза, в то время как общая заболеваемость по республике — на 30%.

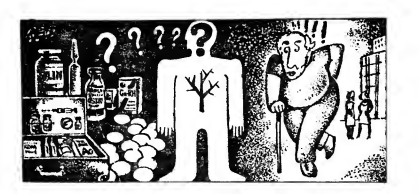
Благодаря научно обоснованной организации профилактических мероприятий за последние годы в мире число зарегистрированных инфекционных заболеваний, в прошлом наводящих на людей ужас, резко сократилось. Заболеваемость чумой снизилась на 99%, желтой лихорадкой — на 86%, холерой — на 85%, брюшным тифом — на 63%, а оспа практически уже не встречается с 1978 года.

Проведение противодифтерийных мероприятий, основным из которых является вакцинопрофилактика, позволило в стране за период с 1959 по 1969 год предотвратить примерно 1,2 миллиона заболеваний и сохранить около 40 тысяч человеческих жизней. По данным Л. А. Паранииой, затраты на профилактику, противоэпидемические и лечебные мероприятия составили 99,6 миллиона рублей, а предотвращенный ущерб от заболеваемости и смертности с учетом ущерба от нетрудоспособности составил 1603,6 миллиона рублей. Следовательно, помимо социаль-

иого эффекта имеет место эффект экономический — 16 рублей на каждый затраченный рубль.

По данным Всесоюзного института социальиой гигиены и организации здравоохранения, ликвидация малярии в стране привела к уменьшению потерь дней иетрудоспособности на 20 726,4 тысячи, что обеспечило увеличение национального дохода на 250 214 тысяч рублей и экономию средств социального обеспечения на 82 905,6 тысячи рублей.

Таким образом, лекарственная терапия играет существенную роль в прогрессе медициины. В последние десятилетия благодаря внедрению в практику высокоактивных лекарственных препаратов во миогом улучшены основные показатели здравоохранения. Лекарственные средства сегодня применяются для предупреждения, лечения и диагностики большинства заболеваний.



ЛЕКАРСТВО — ВРАГ

По мере развития науки практическое здравоохранение получает все больше новых, высокоэффективных лекарственных средств, позволяющих глубже вмешиваться в важнейшие жизненные процессы организма. Тот величайший социальный успех, которого добилась медицина благодаря внедрению в практику многих средств для лечения и профилактики заболеваний, переоценить невозможно. Современные лекарства, возникшие не в результате случайных находок, а вследствие огромной исследовательской работы биологов, химиков, микробиологов, фармакологов и специалистов других наук, проходят сложный путь экспериментальных и клинических наблюдений, прежде чем становятся достоянием широкой врачебной деятельности. Неожиданности, в том числе и несчастные случаи, при применении лекарственных средств сравнительно редки. Но тем не менее ряд причин,

в особенности бесконтрольное, часто нерациональное использование лекарств, одновременное применение нескольких препаратов, ведущее к взаимодействию лекарств между собой, распространенное самолечение ведут к отрицательным эффектам лекарственной терапии. Болезни, обусловленные отрицательным действием лекарств, стали весьма серьезной проблемой здравоохранения, в связи с чем во многих странах созданы национальные центры по изучению и обобщению побочных действий медикаментозных средств.

На сегодня пока нет единой классификации всех отрицательных эффектов, возможных при лечении лекарственными средствами. Большинство клиницистов, изучавших эти вопросы, выделяют по своему механизму развития аллергические, токсические, биологические эффекты, лекарственный тератогенез и канцерогенез. Помимо этих реакций некоторые ученые еще рассматривают медикаментозные осложнения, обусловленные передозировкой или врожденной непереносимостью (повышенной чувствительностью).

Аллергические реакции. Характерное для нашего века бурное развитие промышленности, автотранспорта ведет к значительному загрязнению атмосферы. Около 15 тысяч химических веществ циркулирует сейчас в окружающей нас среде. Возрастающее потребление консервированной пищи, увеличение производства и потребления лекарственных препаратов, массовое распространение косметических средств, широкое использование инсектицидов и гербицидов в сельском хозяйстве ведут к все возрастающей сенсибилизации населения, т. е. повышенной чувствительности к этим препаратам, в результате чего повторный контакт с ними вызывает аллергические заболевания. Человек оказался эволюционно неподготовленным к такой массе «синтетического окружения», поэтому повсе-

местно учащаются аллергические болезни; напрнмер, в США по распространенности они занимают третье место после сердечно-сосуднстых заболеванні н рака.

Повышенная чувствительность (аллергия) развивается на пнщевые продукты, например, куриные яйца, мед, цитрусовые, на косметнческие средства, перхоть, пух, пыльцу растений, некоторые виды микробов, на лекарственные средства н другие естественные н нскусственные предметы окружения человека. Сенсибилнзированный к какому-либо веществу человек потенциально уже способен ответить патологической реакцией (аллергической болезнью) прн встрече с веществом, вызвавшим сенсибилизацию. К аллергическим болезням относятся бронхиальная астма, экзема; аллергическую природу имеют крапивница, отек Квинке, вазомоторный ринит, лекарственная болезнь.

В группе аллергнческих реакций, потребовавших вызов скорой медицинской помощи по г. Саратову (Москвичева, 1973), 42% приходится на аллергию в результате приема лекарственных средств, нз них более половины осложнений (56,1%) развнлись в ответ на вакцинацию. Среди заболевших более четверти указывалн на аллергические реакции в прошлом, причем в большннстве — в ответ на медикаменты.

Среди лекарственных средств наиболее часто аллергическую болезнь вызывает пеннцнллнн. На его долю приходится треть всех аллергических медикаментозных реакций. Нередко причиной возникновения аллергнческой реакции служат психотропные, гормональные препараты, обезболивающие, спазмолнтические, противозачаточные средства, сульфаннламиды, витамины.

Токсические медикаментозные осложнения, как правило, возникают неожнданно в отличие от побочных реакций, вытекающих нз самой структуры лекарства. Напри-

мер, в результате токсического действия стрептомицина на слуховой нерв у некоторых людей развивается поражение слухового нерва, ведущее к ухудшению или потере слуха. Токсическую анемию (малокровие), связанную с разрушением эритроцитов или поражением костного мозга, вызывают фенацетин, сульфаниламиды, индометацин, левомицетин, бутадион, соединения золота, мышьяка, мепробамат и многие другие лекарства. Иногда токсические реакции развиваются в самых неожиданных случаях. Так, мы наблюдали тяжелый токсический гепатит на йод.

Больная Ю., 46 лет, мать пятерых детей, поступила в гинекологический стационар в связи с неполным абортом и желтухой. При осмотре состояние тяжелое, на вопросы отвечает с трудом. Кожа и видимые слизистые ярко желтушны. Тоны сердца глухие, тахикардия, пульс — 112 ударов в минуту. Печень увеличена в размерах, выступает на 3 см из-под края реберной дуги, ее функции резко нарушены.

При опросе больной установлено, что три дня назад с целью прерывания беременности Ю. ввела в матку йод. В результате отравления большой дозой йода, всосавшегося из полости матки, развилось тяжелое токсическое поражение печени и сердечно-сосудистой системы. Интенсивная терапия не дала эффекта, и больная погибла.

К биологическим нежелательным эффектам лекарственной терапии следует отнести в первую очередь дисбактериоз и формирование лекарственной устойчивости микроорганизмов. В определенной мере к биологическим следует отнести и такое нежелательное явление терапии некоторыми лекарственными средствами, как лекарственная «зависимость», т. е. патологическое пристрастие к некоторым медикаментам, например препаратам опия.

Под дисбактериозом понимают качественное и количественное нарушение видового состава «микробного пейзажа» полостей и кожных покровов организма человека.

Под влиянием препаратов, губительно действующих на микрофлору, в норме заселяющую в первую очередь

желудочно-кишечный тракт, а также другие полости организма, нарушается естественная ассоциация микроорганизмов, их место занимают болезнетворные бактерии.

П., 49 лет, крупный ученый-микробиолог, одним из первых в нашей стране изучал бактериофаги — вирусы, поражающие бактерии. Будучи человеком рассеянным, случайно вместо воды выпил стакан взвеси бактериофагов против кишечной палочки — одного из главных представителей микробной флоры кишечника здорового человека.

Бактериофаг прижился в кишечнике, истребив всю популяцию кишечной палочки, место которой заняли патогенные, т. е. болезнетворные, микроорганизмы, вызвавшие хроническое воспаление кишечника. Если в норме съеденный пищевой комок находится в желудочно-кишечном тракте в пределах 24—48 часов, то у больного в результате воспаления слизистой кишечника срок пребывания пищи сократился до 4—8 часов, что резко нарушило ее переваривание и усвоение. Все это повлекло за собой исхудание организма. Для восстановления уровня кишечной палочки в организме ученому трижды в день, перед едой, пришлось принимать выращенную в лаборатории культуру микробов. И хотя каждая принятая порция кишечной палочки со временем погибала под влиянием бактериофага, но определенный срок принятая доза микробов обеспечивала свою эволюционно сложившуюся функцию в переваривании пищи и синтезе витаминов, а также не давала заселиться патогенным микробам в полости желудочно-кишечного тракта. Принимать лабораторно полученную кишечную палочку ученый вынужден был до конца жизни.

В настоящее время для борьбы с дисбактериозом медицинская промышленность выпускает колибактерин, бифидумбактерин, бифокол.

Лекарственная устойчивость микробов развивается чаще к антибиотикам. В основе ее лежит приспособление микроорганизмов к лекарственному препарату, а иногда и потребность микроба в нем. Так, в известных опытах с биомицином в чашки Петри с питательной средой добавляли биомицин и выращивали стафилококков. Первые попытки оказались безуспешными, затем начали появ-

ляться отдельные колонии микробов, а при длительных пересевах эти колонии в последующем росли на такой среде превосходно. Но когда микробам «предложили» среду без биомицина, т. е. обычную их питательную среду, рост их ухудшился или совсем прекратился. Таким образом, в результате длительных пересевов получили культуру микробов, которые не только не реагировали на биомицин, но и нуждались в нем для своего нормального роста.

Обычно каждый вновь полученный антибиотик активно действует на микроорганизмы. Так, внедрение в практику ампициллина и метициллина, казалось бы, решило проблему лечения заболеваний, вызванных пенициллиноустойчивыми штаммами микробов. Но очень скоро наступило разочарование. На сегодня в разных странах от 2 до 20% стафилококков приобрели устойчивость к метициллину.

Лекарственная зависимость чаще всего возникает к наркотическим веществам. У людей, страдающих ею (наркоманов), в случае прекращения применения наркотического вещества развивается абстиненция, т. е. состояние, характеризующееся психическими, неврологическими, вегетативными и органными нарушениями.

Тератогенное и онкогенное действие лекарств. В литературе накоплено достаточно много убедительных доказательств тератогенного (уродства новорожденных, связанные с пороками внутриутробного развития) действия медикаментов. Тератогенный эффект лекарственных препаратов начал изучаться особенно интенсивно после талидомидовой трагедии, когда были зафиксированы массовые случаи рождения детей с уродствами вследствие применения женщинами во время беременности талидомида — седативного средства, широко рекламированного в стрáнах Запада. Именно в связи с талидомидом, когда

в 1961 году выяснили его тератогенное действие, ввели обязательное изучение на тератогенность всех вновь рекомендуемых лекарственных средств. Необходимость этого диктуется и тем обстоятельством, что, по данным «Вестника АМН СССР» (1966), 78% беременных женщин в нашей стране принимают лекарственные средства. Согласно сведениям Всемирной организации здравоохранения, 3—4% новорожденных детей имеют те или иные признаки врожденных уродств, и, надо полагать, немалую роль в их возникновении играют лекарственные средства.

Лекарственные вещества, обладающие тератогенной активностью, по механизму действия разделяются на препараты, оказывающие прямую токсичность на плод, нарушающие обмен фолиевой кислоты и, наконец, препараты, изменяющие метаболизм гормонов.

Тератогенный эффект медикаментов во многом зависит от того, в какой период беременности женщина их принимает. Применяемые в первые 2 недели лекарства могут обусловить выкидыш, в период 3—8 недель, когда происходит дифференциация клеток плода, под влиянием медикамента возможно недоразвитие таких органов, как сердце, конечности. В связи с тем, что на 3—4 месяцах беременности идет дифференциация кроветворной системы, почек, оформляется клеточная структура нервной системы, лекарственные препараты, применяемые беременной женщиной в этот период, могут влиять на развитие этих органов и систем.

Чаще всего тератогенный эффект вызывают противоопухолевые, противосудорожные средства, барбитураты, алкалоиды спорыньи, гормоны, антибиотики, противопаразитарные средства. Гормональные препараты, особенно андрогены (вещества, обладающие активностью мужского полового гормона) вызывают маскулинизацию половых органов женского плода и развитие хромосомных

аномалий. Кортикостероиды способствуют развитию у плода недостаточности надпочечников.

В связи с тем, что многие лекарственные препараты из плазмы крови проникают в молоко кормящей матери, встает практически важная проблема функционального тератогенного действия медикаментозных препаратов. Не все лекарственные препараты, принимаемые кормящей матерью, оказывают действие на организм ребенка, так как часть медикаментов поступает в молоко в неактивной форме (например, половина принятой дозы левомицетина), часть препаратов в молоке инактивируется, наконец, многие препараты поступают в молоко в весьма низкой концентрации. Тем не менее часть лекарственных веществ может вызвать у ребенка опасные осложнения, особенно со стороны печени и почек.

Среди таких лекарств наиболее опасны антиметаболиты, антикоагулянты, препараты ртути, спорыньи, йода и брома, атропин, наркотики, тиреостатические препараты. По этой же причине следует с осторожностью прибегать к лечению матери литием, салицилатами, сульфаниламидами, стероидными и синтетическими гормонами. Так, длительное применение кормящими матерями стероидов может замедлить рост ребенка и тормозить эндогенную продукцию кортикостероидов. Большие дозы или длительные приемы салицилатов и антикоагулянтов могут послужить причиной геморрагических явлений у ребенка. Проникновение с молоком матери антибиотиков может способствовать нарушению нормальной кишечной флоры ребенка. Особенно часто подобные эффекты наблюдаются у детей с врожденной ферментативной недостаточностью.

Если вопрос влияния на плод медикаментозных препаратов, получаемых матерью, более или менее изучен и изучается, то тератогенное действие медикаментов,

принимаемых мужчинами, почти не изучено. Имеются лишь наблюдения, что при беременности, наступившей на фоне сниженной подвижности сперматозоидов, аномальное развитие плода достигает 20%. В то же время установлено, что некоторые лекарственные препараты сказываются на функциональной активности сперматозоидов и оказывают влияние на сперматогенез.

Таким образом, возможность лекарственных веществ вызывать уродства у детей, матери которых во время беременности применяли медикаменты, а также их способность проникать в материнское молоко диктуют необходимость сводить до минимума прием лекарств беременными женщинами и кормящими матерями. Только угроза для жизни может быть показанием к назначению им медикаментов.

Изучение канцерогенного (вызывающего рост опухолей) действия лекарственных веществ пока находится в фазе накопления отдельных разрозненных фактов. Обусловлено это сравнительно широким распространением опухолевых заболеваний среди населения, не поддающимся учету применением лекарственных препаратов каждым человеком в течение всей жизни, длительным периодом от момента приема предполагаемого канцерогенного медикамента до развития опухоли.

Тем не менее определенные сведения о способности медикаментов вызывать опухолевый процесс имеются. Отчетливый канцерогенный эффект оказывают иммунодепрессивные препараты. При анализе 6000 операций по пересадке почек было установлено, что иммунодепрессанты в 35 раз повышают риск возникновения лимфомы, в 350 раз — ретикулоклеточной саркомы. Из цитостатиков чаще всего канцерогенный эффект вызывает циклофосфамид, после приема которого в срок от 14 до 85 месяцев может развиться рак мочевого пузыря, грудной железы, желчного пузыря, яичников.

Теперь посмотрнм, что говорнт о лекарствах статнстика. Как показывают подсчеты, потребление меднкаментов во многнх странах резко возросло и в последнне годы граничит, очевидно, со злоупотребленнем.

Среди взрослых в большннстве стран мнра (особенно экономическн развнтых) растет спрос иа пснхотропиые средства, н пока трудно определнть, где кончается обоснованное потреблеине их и иачииается прнстрастне. Сверхпотреблеине населеинем психотропиых лекарствеиных средств обусловлеио ие только возможностью лечеиня имн пснхнческнх заболеваний, но н способностью облегчить стрессовые состояния. Не всегда лучшнм образом складывающиеся взаимоотношеиня в семье, недостаточиая вежливость в отиошеиин друг к другу, нетактичность сослужнвцев ведут к стрессовым реакциям, угнетеиному настроенню. Зачастую в однн ряд со старым, легко доступиым средством улучшения настроения — алкоголем — становнгся лекарствеиный препарат.

Широкое распространенне лекарственного леченння, повышенне общей аллергической настроенности населеиия прнвелн к росту меднкаментозных осложнений. В различиых странах частота встречаемости их составляет 10—20%, на Блнжнем Востоке достнгает 40%*. По данным Всемирной органнзацни здравоохранения (ВОЗ), нз 1000 поступающнх в стацнонары больных 50 направляются иа лечение в связн с медикаментозными осложнениямн. В США прнмерно 30% госпнтализированных больиых дают одно лекарствениое осложнение в процессе леченння, одна из четырех смертей связана с меднкаментоз-

* Статистические данные о частоте побочных реакций и осложнений при лечении различными лекарствеиными средствами взяты из информационных материалов Всесоюзного центра по изучению побочного действия лекарствеиных средств МЗ СССР за 1973—1980 гг.

ными осложнениями. Лишь половина больных получает лекарства, выписанные врачами.

В связи с тем, что часто требуется проведение комплексной терапии с использованием целого ряда лекарственных препаратов, на организм больного действует не только каждое из использованных лекарств, но и результат реакций взаимодействия между отдельными препаратами. Частота медикаментозных осложнений растет прямо пропорционально количеству одновременно применяемых лекарственных веществ. Так, установлено, что при приеме одновременно 8 препаратов побочные реакции обнаруживаются в 10% случаев, а при приеме 16 препаратов — в 40%.

Терапевтический и побочный эффекты лекарственных средств зависят от многих факторов. На эффективность лекарственных препаратов значительное влияние оказывает характер принятой пищи. Определяется это взаимовлиянием пищи и лекарственных средств на уровне химических и физико-химических взаимодействий в желудочно-кишечном тракте, а также после всасывания в результате реакций обмена веществ.

В кишечнике, в частности, образуется комплекс лекарство—пищевое вещество, влияющий на всасывание лекарства. Например, тетрациклин в кишечнике образует нерастворимые комплексы с двух- и трехвалентными металлами. Поэтому при употреблении молочной пищи и молока тетрациклин связывается ионами кальция, присутствующего в большом количестве в молоке, что уменьшает всасывание антибиотика.

Другим характерным примером влияния пищи на действие лекарственных средств является повышение эффекта солей брома в случае соблюдения человеком диеты с исключением из пищи поваренной соли. При употреблении пищи, богатой щелочными эквивалентами (молоко,

овощи, фрукты, ягоды), наблюдается повышенное выведение из организма и снижение терапевтического эффекта кислых лекарств, таких, как фенобарбитал (люминал), салициловая кислота, сульфатиазоловые препараты, но одновременно усиливаются эффекты осно́вных лекарств. Наоборот, прием пищи, богатой кислыми эквивалентами (мясо, яйца, сыр, хлеб, клюква, сливы), усиливает действие кислых лекарств и снижает — осно́вных.

Существенное влияние на эффективность лекарственных средств оказывает алкоголь. Он усиливает действие барбитуратов, гистамина, аминазина, производных бензодиазепина (элениум, седуксен, тазепам), доводя его до токсического. Например, токсичность барбитуратов под влиянием алкоголя увеличивается более чем на 50%.

Нередко причиной медикаментозного осложнения является какой-либо генетический дефект, в силу которого организм на лекарственное средство реагирует нетипично; в частности, в условиях генетического нарушения токсические проявления лекарства могут быть более выражены, чем в организме без наследственной патологии. В других случаях под влиянием лекарства скрытый ранее генетический дефект становится клинически выраженным. Например, резко возрастает токсичность противомалярийных препаратов, жаропонижающих и анальгезирующих средств (фенацетин, ацетилсалициловая кислота, амидопирин), сульфаниламидов, производных нитрофурана (фурацилин, фуразолидон, фурадонин), ПАСК, левомицетина, метиленовой сини и других лекарств у людей с недостаточностью некоторых ферментов (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глютатион-редуктазы). Недостаточность фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы встречается не так уж редко, например, в Африке и Южной Америке — у 30% местного населения.

У людей, наследственно предрасположенных к зло-

качественной гипертонии, серьезные осложнения наблюдаются при применении наркотических средств, таких, как фторотан, этиловый эфир, циклопропан. Указанные препараты вызывают резкое повышение температуры, сердцебиение, одышку, нарушают обменные процессы, и осложнение обычно заканчивается смертью в результате сердечной слабости и почечной недостаточности.

При наличии наследственного предрасположения к нарушению некоторых видов обмена веществ развиваются признаки подагры под влиянием алкоголя, диуретических средств (фуросемид, хлортиазид), пенициллина, солей золота, витамина B, стрептомицина, препаратов печени. Под действием этих лекарственных средств появляется боль, обычно в одном суставе, чаще ночью, сустав отекает, появляются озноб, затем температура.

У людей с наследственно обусловленным повышенным содержанием билирубина в крови может развиться нарушение билирубинового обмена с тяжелой (вплоть до смертельного исхода) желтухой под влиянием стрептомицина, левомицетина, прогестерона, ПАСК, сульфаниламидов, барбитуратов, алкоголя, противозачаточных средств.

Обострение красной волчанки вызывают пенициллин, ПАСК, бутадион, сосудорасширяющие препараты.

Целенаправленное и интенсивное изучение побочного действия лекарственных веществ началось тридцать лет тому назад, когда в армейских подразделениях США в 1952 году было зарегистрировано много случаев анемии, связанных с профилактическим применением левомицетина. В 1967 году создан Международный центр ВОЗ по контролю побочного действия лекарственных веществ, который координирует работу национальных центров. Более 10 лет назад был основан Всесоюзный центр по изучению побочного действия лекарственных средств Министерства здравоохранения СССР.

Причины, ведущие к побочным реакциям и осложнениям при использовании медикаментов, различны, и особенности фармакологического действия самого лекарственного препарата, применяемого в терапевтических дозах, не всегда имеют решающее значение. Довольно часто медикаментозные осложнения встречаются в пожилом возрасте. По вполне понятным причинам пожилые люди более часто и в большом количестве потребляют лекарственные вещества. В США эта возрастная группа составляет 10% насления и в то же время потребляет 25% всех выписываемых медикаментов. Именно для данного контингента особенно характерны злоупотребление лекарственными препаратами, самолечение, прием лекарств в течение длительных сроков, а также необоснованная приверженность к некоторым препаратам. Распространено среди пожилых людей и употребление одновременно нескольких медикаментов, при котором часто допускается сочетание взаимодействующих между собой препаратов, вызывающее медикаментозные осложнения.

В связи с тем, что примерно 40% пожилых людей применяют снотворные, антипсихические, успокаивающие и сосудорасширяющие средства, у них часты ослабления перистальтики желудка и кишечника, способствующие более полному всасыванию принятых лекарственных препаратов и создающие угрозу увеличения их токсического эффекта.

У пожилых людей происходят такие функциональные изменения, как замедление сосудистого кровотока, уменьшение проницаемости капилляров, нарушение тканевого обмена, сокращение количества сывороточных белков, секреции слизистой желудка и кишечника, замедление кишечной моторики, снижение функции печени. С возрастом существенно меняется содержание воды в организме. Все это значительно влияет на распределение, усвое-

ние, обмен и выделение лекарственных веществ, а в конечном итоге — на эффективность терапевтического действия и вероятность побочных эффектов.

Многие снотворные препараты, особенно фенобарбитал, некоторые другие лекарственные вещества, широко применяемые пожилыми людьми, способны усиливать образование ферментов, чем активизируют обменные процессы, ускоряя обезвреживание одновременно принятых других лекарственных веществ. Возникает потребность увеличения дозы медикаментов. Если, например, люминал или другой препарат, усиливающий синтез ферментов, отменяется, но продолжается введение остальных медикаментов, может наступить токсическое осложнение. Так, установлено, что частое сочетанное применение барбитуратов с антикоагулянтами в случае отмены первых приводит к геморрагическим осложнениям.

Наконец, в пожилом возрасте из-за ослабления функции почек создаются условия накопления лекарств в крови, и это также может проявиться медикаментозным осложнением. Например, время, необходимое для выведения из организма естественным путем половины принятого канамицина, в среднем равно 2,4 часа, а у больных с почечной недостаточностью оно может превышать 70 часов.

При медикаментозных осложнениях различные органы и системы поражаются с неодинаковой частотой. Хотя у каждого лекарственного препарата имеются определенные наиболее часто встречающиеся варианты клинических проявлений, тем не менее в целом при медикаментозных осложнениях отдельные органы и системы вовлекаются в патологический процесс чаще всего. По данным Шведского комитета нежелательных лекарственных реакций, среди возникающих осложнений чаще регистрируются поражения кожи (25%), печени (13%), тромбо-

эмболические (10%) и гематологические (10%) формы. Среди лекарствеиных препаратов, обусловивших осложиеиия, чаще отмечаются оральиые коитрацептивы (противозачаточные средства) виутреннего примеиеиия (25%), аиальгетнкн (14%), пснхотропные средства (12%) и препараты, действующие на сердечио-сосудистую снстему (9%). Летальность при медикамеитозиых осложиениях фиксируется с частотой 3,2%, причем из общего числа смертельиых исходов в 48% она была обусловлеиа гематологическими осложнеиями, в 13 — тромбоэмболией, в 9 — аиафилактическим шоком и в 7% печеночиыми осложиеииями.

Лекарствеииые препараты различных групп с разиой частотой прнводят к побочиым реакциям и медикаментозиым осложнеиням, что связаио ие только с фармакологическим эффектом самого препарата, ио и с нитеисивностью его употреблеиия. В стациоиаре приходится чаще встречаться с осложиеииями, вызваииыми противомикробиыми и противопаразитариыми препаратами; треть осложиеиий даииой группы вызваиа аитибиотиками, заинмающимн ведущее место среди других лекарственных веществ.

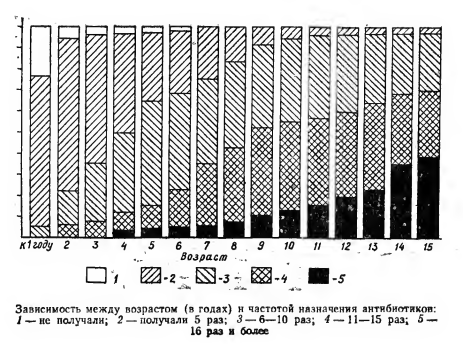
А и т н б и о т и к и объедииявт вещества, вырабатываемые микрооргаиизмами нли получаемые из других природных источников, а также в последиее время широко ситезируемые и обладающие химиотерапевтическим действием иа возбудителей заболевания или оказывающие эффект прн злокачествениых новообразоваииях. Число аитибиотиков ежегодио возрастает. Если в 1945 году их насчитывалось 30, то в 1963 — 1500. Однако в практике используется около 80 аитибиотиков, так как большая часть получеииых антибиотических веществ оказалась или токсичиой, или малоэффективиой. Наблюдаемый демографический взрыв — резкое увеличение чнслеи-

ности населения земного шара — некоторые ученые связывают с успехами антибиотикотерапии инфекционных заболеваний. Без сомнения, эра антибиотиков сыграла существенную роль в жизни современного человеческого общества, позволила спасти миллионы человеческих жизней. Недаром открытие антибиотиков сравнивают по значимости с открытием атомной энергии. Однако только трезвый подход как к проблеме лечения антибиотиками, его принципам, так и к роли антибиотикотерапии в современном обществе способен обеспечить правильное планирование выпуска антибиотиков и прогнозирование их эффективности в будущем.

Медицинская промышленность нашей страны выпускает 40 антибиотиков и свыше 200 лекарственных форм, приготовленных на основе антибиотиков. Надо полагать, не существует ни одного антибиотического средства, не вызывающего в той или иной степени побочных реакций и осложнений. Единичные сообщения об осложнениях антибиотикотерапии появились в литературе уже в первые годы применения этих препаратов; за последние годы количество, частота и тяжесть осложнений значительно возросли, к чему привело нерациональное, порой бесконтрольное применение антибиотиков, особенно пенициллина.

Как отмечает E. Jawetz, в одном из американских городов лишь 8% населения не лечилось антибиотиками в последние пять лет, хотя антибиотикотерапия показана была в лучшем случае лишь половине лечившихся.

Переоценка действия антибиотиков привела к значительному злоупотреблению ими (см. рис.), распространению самолечения при малейших кишечных расстройствах, легких катаральных явлениях дыхательных путей вирусного происхождения, при которых антибиотики не оказывают лечебного эффекта, а лишь приводят к повышению



Зависимость между возрастом (в годах) и частотой назначения антибиотиков: *1* — не получали; *2* — получали 5 раз; *3* — 6—10 раз; *4* — 11—15 раз; *5* — 16 раз и более

чувствительности (сенсибилизации) организма к ним. В связи с этим возникла широкая прослойка населения, сенсибилизированного антибиотиками. А. Д. Адо с соавторами, изучая аллергические реакции при пенициллинотерапии, выявил их у 88,3% больных, повторно применявших данный препарат, и лишь 11,7% больных с аллергическими осложнениями получали его впервые (Адо А. Д. Общая аллергология. М., 1978).

Постепенное развитие повышенной чувствительности к антибиотикам наступает в результате профессионального контакта у медицинских работников и рабочих фармацевтических предприятий, занятых производством этих препаратов. Сенсибилизация может наступить и у лиц, никогда не получавших антибиотики и не имевших с ними профессионального контакта. Небольшие дозы их поступают в организм человека с молоком, а также в виде аэрозолей в больничных помещениях и при вакцинации шприцами, помещавшимися в одном стерилизаторе со шприцами из-под антибиотиков. Даже длительное кипячение — до 16 часов — не ликвидирует небольших количеств пенициллина в шприцах.

Введение пенициллина в сенсибилизированный организм, особенно в условиях самолечения, когда отсутствует возможность оказать экстренную помощь при развитии тяжелого медикаментозного осложнения, чревато опасными последствиями. Примером тому может служить следующее наше наблюдение.

Студент медицинского института в домашних условиях начал введение пенициллина жене по поводу воспаления легких. Через несколько минут после введения первой же дозы пенициллина внутримышечно у больной появилось чувство жжения во всем теле, тошнота, головокружение, общая слабость. Вскоре она потеряла сознание, появилась рвота, пена изо рта, отек век и губ, обнаружились признаки острого нарушения сердечно-сосудистой деятельности: посинели кожные покровы, на лице выступил холодный липкий пот.

После проведенного искусственного дыхания состояние несколько улучшилось, порозовела кожа. Но вскоре появились судороги мышц лица, конечностей; губы, ногти, руки вновь стали синюшными, артериальное давление резко упало. Через час после начала анафилактического шока больная скончалась.

Многолетние наблюдения показывают, что степень тяжести аллергических осложнений не зависит от дозы лекарственного препарата и способа его введения. В литературе имеются сообщения о тяжелых осложнениях типа анафилактического шока, развившихся от инъекций шприцами, загрязненными пенициллином, при применении пенициллиновой мази в слезный мешок, постановке кожной пробы с антибиотиками, ингаляции в виде аэрозоля, при закапывании в нос и введении в синусы и даже в результате вдыхания воздуха больничных помещений.

Клинико-статистический анализ побочных реакций и осложнений антибиотикотерапии за 1971—1976 годы, зарегистрированных во Всесоюзном центре по изучению побочного действия лекарственных веществ, показал, что чаще всего поражаются кожа и ее придатки — волосы, ногти (см. таблицу). В 79,9% случаев лекарственная патология носила аллергический характер, в 7,05% — токсический и в 6,03% — токсико-аллергический, в 7,22% осложнения были биологической природы. Летальный исход осложнений зарегистрирован у 0,9% больных.

При сравнении частоты органно-системных нарушений среди различных групп антибиотиков установлено, что осложнения и побочные реакции со стороны кожи вызывают антибиотики группы тетрациклина, со стороны центральной нервной системы, вестибулярного аппарата и органов слуха — стрептомицин, мономицин, психики — пенициллин, желудочно-кишечного тракта — макролиды (эритромицин, олеандомицин), со стороны печени — аминогликозиды (неомицин, мономицин, гентамицин, канамицин).

Структура поражения органов и систем в процессе антибиотикотерапии (Лопатин А. С. с соавт. Клинико-статистический анализ побочных реакций и осложнений антибиотикотерапии. — Антибиотики, 1977, № 9)

Органы и системы	% побочных реакций и осложнений антибиотикотерапии	% среди всех зарегистрированных побочных реакций медикаментозной терапии
Кожа и ее придатки	36,900	65,60
Костно-мышечная система	2,400	53,10
Соединительная ткань	0,014	20,00
Центральная нервная система	5,850	41,90
Периферическая нервная система	0,790	74,60
Вегетативная нервная система	8,700	43,30
Орган зрения	0,800	80,90
Орган слуха	0,300	81,50
Вестибулярный аппарат	4,560	69,50
Психика	4,430	44,70
Желудочно-кишечный тракт	11,200	55,40
Печень и желчные пути	1,020	74,70
Метаболизм и питание	0,070	3,62
Сердечно-сосудистая система	9,300	41,40
Система дыхания	2,690	43,80
Лимфатическая система	0,014	75,00
Другие органы и системы	9,912	27,00

По данным Всесоюзного центра по изучению побочного действия лекарственных средств Министерства здравоохранения СССР, аллергические реакции пенициллинотерапии составляют 51,5% осложнений от антибиотиков, причем 37,5% приходится на желудочно-кишечные осложнения: воспаление слизистой рта, языка, пищевода, а также гастриты, энтероколиты, тотальные поражения желудочно-кишечного тракта. Осложнения с многообразной клинической картиной возникают от применения анти-

биотиков из группы пенициллина, как природных, так и синтетических.

Улучшенная технология выработки и очистки адсорбентами полусинтетических пенициллинов предполагает уменьшение количества побочных явлений, в частности для ампициллина она снижает кожно-аллергические реакции с 20 до 1,4%.

Большую группу побочных реакций и осложнений обусловливает стрептомицин, по этим показателям он стоит на втором месте после пенициллина и его аналогов. По данным различных авторов, частота аллергических реакций на стрептомицин колеблется в пределах 5—37%. Согласно сведениям Всесоюзного центра МЗ СССР по изучению побочного действия лекарственных средств, частота осложнений на стрептомицин и его препараты равна 11,5%. Более высокий процент осложнений на стрептомицин (28,4) наблюдали фтизиатры. Очевидно, различия в частоте аллергических реакций на стрептомицин, выявленные разными авторами, зависят прежде всего ит тех заболеваний, которые послужили показанием к назначению препарата. Так, лечение туберкулеза требует длительного и с повторными курсами применения стрептомицина, что увеличивает возможность развития аллергии по сравнению с заболеваниями, требующими кратких одноразовых курсов терапии.

Хотя среди аллергических реакций на стрептомицин отмечается и анафилактический шок, в большинстве же случаев эти реакции носят легкий характер, в виде кожных высыпаний. Аллергическими стрептомициновыми дерматитами страдают 30% рабочих стрептомициновых заводов и медицинских сестер процедурных кабинетов. Поражение со стороны желудочно-кишечного тракта при лечении стрептомицином развивается у 4,2% принимавших его больных. Помимо перечисленных осложнений

стрептомицин и его препараты способны влиять на внутриутробное развитие плода. Проходя через плацентарный барьер, они оказывают прямое действие на эмбрион.

В связи с высокой токсичностью ранее широко используемый в практике лечения гнойно-септических заболеваний стрептомицин в настоящее время в основном оправдан лишь как противотуберкулезный препарат.

Комбинация пенициллина со стрептомицином возникла и была вполне обоснованной в период до открытия антибиотиков широкого спектра действия. Хотя эта комбинация в наши дни утратила свое значение, но до сих пор, к сожалению, сохранилась. Сочетанное применение пенициллина со стрептомицином неэффективно в большинстве случаев в связи с широким распространением пенициллино- и стрептомициноустойчивых штаммов микробов. Это сочетание опасно, так как увеличивает риск аллергических реакций и побочных эффектов.

Тетрациклины благодаря широкому антибактериальному спектру действия нашли повсеместное распространение в амбулаторной практике, где затруднено выделение возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам. В литературе имеются сообщения о редкости возникновения аллергических реакций при лечении тетрациклинами (тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин, морфоциклин), но побочные эффекты, возникающие в результате высокой токсичности, весьма часты. При длительном хранении препаратов в них накапливаются продукты распада тетрациклинов, которые избирательно действуют на почки. Нарушается выделение антибиотиков из организма, что приводит к быстрому накоплению их в клетках ткани, в крови, а повышенная концентрация тетрациклина в печени оказывает гепатотоксическое действие. Тетрациклины нарушают равновесие нормальной микрофлоры в кишечнике, в результате чего развивается дисбактериоз.

По данным Всесоюзного центра по изучению побочного действия лекарственных средств МЗ СССР, поражение желудочно-кишечного тракта при лечении тетрациклинами зарегистрировано у одного из десяти больных. Эти осложнения развиваются в виде воспалений слизистой рта, пищевода, дисбактериозов, кандидамикозов, токсического поражения печени и почек.

Кожно-аллергические реакции, обусловленные тетрациклином, чаще протекают в виде легких воспалений кожи, быстро проходящих высыпаний, но иногда приобретают тяжелое течение, с обильной сыпью, некротическим поражением кожи, вовлечением в процесс лимфатических узлов.

Помимо аллергических и токсических осложнений тетрациклины, легко проникая через плацентарный барьер, оказывают прямое действие на плод матери, лечившейся тетрациклинами после пятого месяца беременности. При этом наблюдаются недоразвитие плода и желто-оранжевое окрашивание эмали зубов. Поражение зубов также отмечается у 70,5% детей, получавших тетрациклин на первом году жизни, в том числе у 59,9% — дисколорация (желтое, желтовато-коричневое или серое окрашивание) и у 10,6% — недоразвитие. Наибольшие изменения развиваются у детей, получавших тетрациклин в первый месяц жизни, причем на частоту дисколорации не влияют доза препарата и длительность лечения. Из антибиотиков чаще всего дисколорацию вызывает тетрациклин (91,4% детей), реже — окситетрациклин (69,4%) и еще реже — биомицин (50,0%). На основании этих наблюдений следует считать, что начиная со второй половины беременности и до трех-четырехлетнего возраста ребенка препараты группы тетрациклина необходимо назначать только по жизненным показаниям.

Биологические осложнения, возникающие при лече-

нии тетрациклином, составляют 8,3% и выражаются в основном дисбактериозами. Токсические поражения при лечении тетрациклином развиваются с частотой 18,3%.

В группу антибиотиков-макролидов входят широко распространенные в Советском Союзе эритромицин и олеандомицин. Макролиды применяют при лечении заболеваний, обусловленных бактериями, простейшими, риккетсиями. К осложнениям при лечении этими антибиотиками относятся кожно-аллергические реакции, поражения печени и желчевыводящих путей, психоневрологические нарушения и изменения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Левомицетин и его производные входят в состав группы антибиотиков широкого спектра действия, так как действуют не только на бактерии, но и риккетсии, а также некоторые вирусы. Показания к применению левомицетина значительно снижены из-за тяжелых побочных реакций и иногда недостаточной эффективности препарата. На судьбу антибиотика в организме существенное влияние оказывает возраст больного. К примеру, в детском организме в силу особенностей обменных процессов через сутки после приема левомицетина еще 50% антибиотика сохраняется в крови в активной форме, тогда как к этому времени у взрослого 90% выходит с мочой.

При лечении левомицетином возникают как токсические, так и аллергические осложнения. Аллергические реакции на левомицетин и его производные составляют 11,0%, из них преобладают желудочно-кишечные, вегетативно-сосудистые расстройства, анафилактоидные реакции и анафилактический шок. Кожно-аллергические реакции развиваются у 0,5—1,5% больных, характеризуются различными сыпями и протекают легко. Побочные влияния препарата на кроветворную систему регистрировались в 1952 году в армейских подразделениях США и

выражались апластической анемией (тяжелая форма малокровия), вызванной приемом левомицетина с профилактической целью. В дальнейшем при изучении побочного эффекта препарата было установлено его двоякое действие на кроветворную систему — токсическое, выявляемое с частотой 45—70% при назначении максимальных доз препарата, и аллергическое (20%) — при приеме обычных терапевтических доз и даже при однократном. Изменения со стороны крови проявляются снижением количества лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов, гипопластической и апластической анемией. Угнетение кроветворной системы может быть либо обратимым, либо развиваться в форме прогрессирующей апластической анемии, заканчивающейся смертью.

Левомицетин и его производные оказывают прямое токсическое действие на сердечную мышцу и кору надпочечников, в результате чего развивается расстройство кровообращения, характеризующееся падением артериального давления, адинамией, цианозом, экстрасистолией.

Помимо перечисленных осложнений левомицетин поражает центральную нервную систему: возникают двигательное возбуждение, спутанное сознание, слуховые и зрительные галлюцинации. Психические расстройства регистрируются крайне редко, обычно при передозировке препарата.

Таким образом, высокая токсичность левомицетина, его способность к накоплению в печени, почках, предполагают ограниченное, индивидуальное назначение с учетом противопоказаний.

Антибиотики-аминогликозиды объединяют препараты, сходные по химическому строению, антимикробному действию, фармакокинетическим показателям и токсическим свойствам. К ним относятся неомицин, канамицин, мономицин и гентамицин. Аминогликозиды нашли применение в гнойной хирургии. По данным литературы, по-

бочные осложнения при лечении ими наблюдаются у 12—17% больных, причем половина приходится на долю токсических осложнений. Помимо токсических свойств данных препаратов описан их курареподобный эффект, усиливающийся под действием эфирного наркоза при внутрибрюшинном или внутриплевральном введении больших доз антибиотиков. В результате наступают остановка дыхания и расстройства сердечной деятельности.

Всю группу аминогликозидов характеризует высокое токсическое действие на органы слуха и почки. Поражение слуха, иногда до развития полной глухоты, наблюдается у 10% больных, даже при кратковременных курсах лечения неомицином и мономицином.

Выраженным токсическим эффектом на органы слуха обладает гентамицин, вызывая в клинической практике у 2,8—16% леченых больных нарушение вестибулярной функции.

Особенно чувствительны к токсическому действию аминогликозидов дети раннего возраста. Это связано с недостаточно развитой у них выделительной функцией, что ведет к накоплению антибиотиков и поражает слуховой аппарат. Причинная связь между глухотой или тугоухостью и применением одного из антибиотиков группы аминогликозидов выявляется с частотой 12—22%. Токсическое действие препаратов на органы слуха продолжается даже после прекращения лечения ими, так как низкий процент выделения аминогликозидов из организма способствует накоплению в крови и продолжительному их действию на почки, которое встречается в 2% случаев.

Больная А., 36 лет, прошла курс лечения мономицином по поводу заболевания почек. Через год наступило обострение болезни, и, не обращаясь к врачу, А. договорилась с медицинской сестрой, которая стала вводить мономицин повторно. Через 10 дней у больной наступила абсолютная глухота в результате токсического действия мономицина на слуховой нерв. Восстановить слух не удалось даже после длительного лечения.

Сульфаниламидные препараты. Первые сульфаниламиды применялись в медицине только как противомикробные средства и обладали высокой токсичностью. По мере их изучения были получены новые, менее токсичные препараты, обладающие высоким антимикробным действием, а также выявлен новый эффект лекарственных средств этой группы — антидиабетический — и синтезирован целый ряд препаратов с подобным действием: букарбон, бутамид, хлорпропамид, цикламид и другие. Были получены и препараты, обладающие диуретическим действием.

По длительности нахождения и скорости выведения из организма противомикробные сульфаниламиды делят на препараты короткого срока действия (стрептоцид, норсульфазол, этазол, сульфадимезин и др.), среднего (сульфазин), продолжительного (сульфапиридазин) и сверхдлительного (сульфален).

Одним из нежелательных эффектов при лечении сульфаниламидами является нарушение функции почек. Оно возникает в результате закупоривания мочевых путей кристаллами, образующимися вследствие плохой растворимости сульфаниламидов и продуктов их обмена. Эти осложнения наиболее четко проявляются при применении сульфаниламидных препаратов короткого действия.

При приеме сульфаниламидов внутрь возможны побочные явления в виде тошноты, потери аппетита, рвоты, а также местное раздражающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта. При внутримышечном введении препараты оказывают местное раздражающее действие, а при внутривенном отмечается болезненность по ходу вены, возможно развитие тромбофлебита и некроза окружающей ткани.

К тяжелым аллергическим осложнениям, вызываемым сульфаниламидами, относится поражение кожи, так называемый токсический эпидермальный некролиз, опи-

санный в 1956 году А. Лайеллом. Возможно развитие анафилактоидных реакций и отека Квинке. Легкие поражения кожи проявляются в виде различных сыпей, гиперемии, зуда, крапивницы; поражения слизистых — в виде гиперемии, афтозного стоматита, конъюнктивита, аллергического ринита. Аллергические реакции на коже и слизистых — наиболее частые осложнения при лечении сульфаниламидами, их встречаемость — 1—5%. С такой же частотой регистрируется аллергическая сульфаниламидная лихорадка, которая одновременно может сопровождаться кожными проявлениями, ознобом, нарушением общего состояния.

Поражения желудочно-кишечного тракта проявляются в виде дисбактериоза полости рта, токсических явлений с тошнотой, рвотой. Крайне редко сульфаниламиды могут вызвать развитие дисбактериоза кишечника с картиной генерализованного некротического воспаления тонкой кишки.

Дефицит кишечных ферментов у новорожденных обусловливает повышенную чувствительность к сульфаниламидам. Вытесняя билирубин из связей с белками плазмы, сульфаниламиды иногда вызывают желтуху и билирубиновое пропитывание мозговой ткани. Возможны нервно-психические нарушения, которые характеризуются выраженной усталостью, головокружением, головными болями, парастезиями в конечностях, полиневритом, миалгиями и состоянием спутанного сознания.

Большую группу осложнений, вызванных сульфаниламидами, составляют осложнения со стороны крови. Сульфаниламиды способны связываться с эритроцитами и белками плазмы, образуя антигенные комплексы, в ответ на которые вырабатываются антитела и разрушаются эритроциты. Клинически это выражается симптомами гемолиза, ведущего к анемии.

При врожденной недостаточности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в случае лечения сульфаниламидами возникает гемолитическая анемия. Гемолиз эритроцитов развивается остро, на третьи-четвертые сутки от начала лечения, а первые симптомы — на четвертые-шестые сутки. Если в организме человека имеется значительный дефицит или полное отсутствие ферментов в эритроцитах, тромбоцитах, лейкоцитах, то сульфаниламиды вызывают острый, тяжелый гемолиз с неблагоприятным прогнозом.

Наиболее тяжелая, так называемая апластическая, анемия развивается вследствие токсичности препаратов, вызывая гибель 46—84% больных, у 10% наступает полное выздоровление и в остальных случаях — инвалидность. В клинике преобладает геморрагический синдром: геморрагическая сыпь, носовые кровотечения, кровоизлияния в сетчатку, возможна гематурия (кровь в моче).

Довольно часто при лечении сульфаниламидами снижается количество лейкоцитов, в основном нейтрофилов, однако после отмены препаратов наступает их нормализация.

В возникновении и развитии лекарственных агранулоцитозов, для которых характерно резкое снижение количества нейтрофилов, эозинофилов, сульфаниламиды занимают второе место после амидопирина.

Агранулоцитоз развивается остро или подостро, часто осложняясь сепсисом и локальным некрозом в виде агранулоцитарной ангины. Встречается агранулоцитоз у 0,1 — 0,3% леченых.

Нам довелось наблюдать развитие агранулоцитоза у 43-летнего мужчины, рабочего по профессии, который в связи с простудным заболеванием начал самолечение этазолом. Через несколько дней он был доставлен в стационар в тяжелом состоянии, с жалобами на повышенную температуру тела, носовые кровотечения, кашель, боль во рту, тошноту. При осмотре кожа чистая, влажная. На слизистой

рта белые налеты, на миндалннах островчатые участкн некроза. Пульс — 114 ударов в мннуту, артерналъное давленне — 90/60 мм рт. столба. В легкнх выслушнваются рассеянные влажные хрнпы, при рентгенологнческом обследованнн — картнна пневмоннн. Жнвот мягкнй, прн пальпацнн умеренно болезнен. Печень выступает из-под края реберной дугн на 2 см.

При аналнзе кровн выявлено резкое сннжение количества нейтрофнлов, базофнлов н эозннофилов. Днагностнрован лекарственный мнелотокснческнй агранулоцнтоз. После проведенного лечення наступило выздоровленне, больной выпнсан домой в удовлетворительном состояннн.

Высокая проницаемость сульфаниламидов через плацентарный барьер делает возможным развитие под их влиянием аномалий и уродств плода.

Производные нитрофурана, 8-оксихинолина. Производные нитрофурана (фурацилин, фуразолидон, фуразолин, фурагин, фурадонин), как и 8-оксихинолин, по своим свойствам близки к антибиотикам. Они обладают антимикробной активностью и применяются в медицине в основном при лечении инфекций, вызванных устойчивыми к действию антибиотиков и сульфаниламидных препаратов микроорганизмами.

Токсическое действие нитрофуранов проявляется снижением аппетита, тошнотой, рвотой. Аллергические реакции (встречаемость — 1—2%) со стороны кожи и слизистых выражаются в виде зуда, аллергического дерматита, гиперемии кожи, сыпи на коже, слизистых, отека Квинке. Поражения желудочно-кишечного тракта характеризуются понижением аппетита, тошнотой, рвотой, изжогой, поносом. Дисбактериоз наблюдается при сочетании фуразолидона с антибиотиками или сульфаниламидами.

Под влиянием нитрофуранов иногда уменьшается содержание лейкоцитов и тромбоцитов. Наиболее тяжелое осложнение при лечении нитрофуранами — анафилактоидные реакции.

Производные 8-оксихинолина — хинозол, энтеросеп-

тол, мексаформ, мексаза, дермозолон, хиниофон, 5-НОК и другие, обладающие антимикробным, антипаразитарным и противогрибковым действием. Три первых препарата успешно применяются при лечении энтероколитов различной этиологии, 5-НОК — при инфекциях мочевыводящих путей, дермозолон эффективен при лечении кожных заболеваний. Часть из перечисленных препаратов (энтеросептол, мексаформ, мексаза, дермозолон) в составе своей молекулы имеет йод, поэтому у лиц с повышенной чувствительностью к йоду назначение этих препаратов ведет к тяжелым аллергическим осложнениям и развитию йодизма.

Нарушения функции пищеварительного тракта при лечении производными 8-оксихинолина характеризуются снижением аппетита, тошнотой, рвотой. При длительном применении возможно возникновение выраженного поноса; иногда он развивается и в начале лечения — в результате сильного раздражения присутствующими в препарате ионами хлора и йода слизистой кишечника.

Поражения кожи проявляются в виде сыпи, зуда и быстро проходят после отмены лекарств.

Производные 8-оксихинолина в большинстве своем нейротропны, чаще всего они оказывают сильное действие на глазной нерв, вызывая его воспаление.

Противотуберкулезные препараты представляет значительная группа противомикробных лекарств. Наиболее высокой бактериостатической активностью обладает гидразид изоникотиновой кислоты (синонимы ГИНК, тубазид, изониазид), но он более токсичен, чем его производные (салюзид, метазид, ларусан, ИНГА-17, циазид). Осложнения при лечении противотуберкулезными средствами встречаются у 15% больных. Наиболее часты токсические и аллергические реакции при

сочетанном применении препаратов. Клинически они характеризуются поражением нервной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем. При одновременном применении препаратов тубазида и солюзида возможно развитие анафилактического шока.

Нарушения со стороны нервной системы менее часты, но они носят более выраженный и стойкий характер. Наиболее яркая симптоматика побочных явлений развивается при длительном применении изониазида: появляются головокружение, нарушение сна (от беспокойного до стойкой бессонницы), сильные головные боли, раздражительность, двигательное беспокойство, эйфория; иногда полностью исчезает аппетит, появляются судороги, провоцирующие эпилепсию. Если принимающий изониазид страдает эпилепсией, то частота судорожных приступов увеличивается. Изониазид и его производные способны нарушать терморегуляцию организма, что проявляется лихорадкой, повышенной сухостью кожи и слизистых.

При поражении желудочно-кишечного тракта у больных появляются тошнота, рвота, сухость во рту. Чаще всего они сопровождаются запорами, которые в результате нарушения моторики могут переходить в паралитическую непроходимость кишечника.

Аллергические поражения кожи, слизистых изониазидом проявляются различными сыпями на коже, гиперемией кожи, слизистых, их сухостью, развитием дерматита, воспалением слизистых глаз и носа. Сыпь эритемная или геморрагическая. Лихорадка, озноб могут предшествовать ряду более тяжелых аллергических осложнений. Иногда развивается аллергический отек Квинке, сопровождающийся выраженной одышкой в результате спазма гортани и бронхов.

Изониазид и его производные иногда поражают сердечно-сосудистую систему, что сопровождается болями в

области сердца, тахикардией. У 3—8% больных развиваются более тяжелые осложнения, такие, как стенокардия с выраженным и длительным болевым синдромом.

Парааминосалициловая кислота (ПАСК) и ее производные (бепаск) — менее токсичные препараты, чем гидразид изоникотиновой кислоты. Частота аллергических осложнений и поражений печени колеблется в пределах от 5 до 20%, а неблагоприятный исход при осложнениях составляет 10%. При непереносимости препарата повышается температура, появляются слабость, мышечные и суставные боли. Сыпь кореподобного или скарлатиноподобного характера, иногда в виде крапивницы. При длительном применении ПАСК снижается аппетит, изредка до полной потери, с тошнотой, рвотой, изжогой, тяжестью и болями в эпигастральной области, отмечается вздутие живота. Диспептические явления иногда переходят в стойкий понос в результате воспаления слизистой тонкой и толстой кишок.

Большую группу препаратов для лечения различных форм туберкулеза составляют туберкулостатические антибиотики: циклосерин, канамицин, виомицин, рифампицин и другие. Аллергические реакции при применении данных антибиотиков выражены незначительно. Побочные реакции в основном развиваются в результате токсического действия препаратов, которое резко усиливается при сочетании с некоторыми производными изоникотиновой кислоты, а именно этионамидом, протионамидом, пиразинамидом. Токсическое действие препараты оказывают на печень, почки, нервную и кроветворную системы. Возможно развитие психических (угнетенное состояние, ухудшение памяти) и вестибулярных расстройств.

Учитывая высокий процент токсических, аллергических осложнений при приеме туберкулостатических пре-

паратов, лечение во всех случаях необходимо осуществлять при контроле врача. Частота осложнений значительно возрастает при самолечении, так как больной допускает прием лекарственных средств, сочетание которых усиливает тяжесть осложнений.

Сердечно-сосудистые средства. Среди болезней человека сердечно-сосудистые заболевания стоят на первом месте как по распространению, так и по частоте вызываемых ими смертельных исходов. Различные отрицательные эмоциональные факторы в комплексе с такими характерными для современного человека явлениями, как малая подвижность и чрезмерное употребление пищи, ведут к возникновению неврозов сердца, ишемической болезни.

В связи с широким распространением сердечно-сосудистых заболеваний в аптечке каждой семьи имеются сердечно-сосудистые лекарственные средства. Необоснованное применение их, приверженность к одному и тому же лекарственному препарату, его частые повторные приемы ведут к медикаментозным осложнениям. У 2—7% больных медикаментозные осложнения развиваются в результате приема этих препаратов. Побочные реакции в большинстве своем развиваются в результате высокой токсичности сердечных гликозидов или антиаритмических средств, токсическое действие которых проявляется при передозировке или накоплении их в организме больного. Подобное действие наблюдается даже при терапевтических дозах у лиц с поражением почек и печени.

При лечении сердечными гликозидами (препараты наперстянки) побочные реакции чаще развиваются в случае использования лантозида (34,2%). Строфантин, изоланид и ацедоксин, дигоксин обусловливают интоксикацию у четверти больных с медикаментозными осложнениями от гликозидов. Прогрессирование сердечной

недостаточности ведет к увеличению интоксикации гликозидами. Клинически интоксикация проявляется сердечно-сосудистыми растройствами почти у всех больных, диспепсическими — у трети и изредка (8%) — нервно-психическими нарушениями.

Обладая высоким раздражающим эффектом, сердечные гликозиды нарушают функцию желудочно-кишечного тракта. Ухудшается аппетит вплоть до полной потери, появляются тошнота, рвота, понос, боли в животе, чаще в эпигастрии. При назначении детям сердечных гликозидов рвота наблюдается почти у всех больных. У 81% больных детей гликозиды нарушают сон, а при длительном применении препаратов наперстянки возможно развитие психозов или психических расстройств. Иногда эти препараты вызывают расстройство цветного зрения, а в тяжелых случаях — поражение зрительного нерва, нарушение слуха, развитие невралгий тройничного, седалищного, локтевого и других нервов.

При передозировке сердечные гликозиды оказывают токсическое действие на функцию почек вплоть до развития почечной недостаточности. Но наиболее частые нарушения при передозировке развиваются со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, препараты наперстянки у 10% больных, получавших эти вещества, вызывают чувство давящей боли в области сердца. Под влиянием сердечных гликозидов происходит нарушение электролитного обмена, к которому, в первую очередь, чувствительна сердечная мышца, так как снижение калия и повышение кальция в крови — основные моменты в возникновении расстройства ритма. Нарушения сердечного ритма проявляются в виде брадикардии, экстрасистолии, тахикардии.

Грозным осложнением терапии препаратами наперстянки является фибрилляция желудочков, которая приводит к смерти больного. Особенно опасны эти осложне-

ния в условиях самолечения, когда больной применяет препараты без учета показаний и противопоказаний, допускает передозировку и в поле зрения врача поступает уже в период необратимых изменений. Примером тому может служить следующее наблюдение.

Больной П., 64 года, при появлении отеков на ногах и одышки начал сам лечиться лекарствами брата, которому врач рекомендовал дигоксин. П. принимал дигоксин по 1 таблетке 3 раза в день длительное время. В результате появилась слабость, сердцебиение, в связи с чем больной стал принимать дигоксин по 1 таблетке 4 раза в день. Когда состояние стало крайне тяжелым, была вызвана скорая помощь. Диагностирована передозировка гликозида, вызвавшая резкое нарушение сердечной деятельности и смерть.

Осложнения, вызванные препаратами наперстянки, чаще обнаруживаются у людей, страдающих заболеваниями почек. Так, при уремии, связанной с тяжелым поражением почек, полураспад кардиотонического гликозида дигоксина в плазме крови удлиняется в 4—7 раз, так как до 80% гликозидов выводится с мочой. Задержка мочи в организме у этих больных ведет к накоплению препарата до уровня токсических доз.

Осложнения, вызываемые антиаритмическими средствами (новокаинамид, хинидин и др.) в случае нерационального их применения, особенно при самолечении, могут иметь тяжелую клиническую картину. Чаще всего при передозировке препаратов или быстром внутривенном введении их развиваются опасные для жизни состояния: падение артериального давления вплоть до коллапса, потеря сознания, угнетение дыхания и его остановка, нарушение сердечного ритма и остановка сердца, развитие бронхоспазма, судорог по типу эпилептиформного припадка. Появляются головная боль, головокружение, возбуждение или угнетение, бессонница, галлюцинации, затемнение сознания. Аллергические поражения характе-

ризуются появлением сыпи, зуда, повышенной температурой, развитием отека Квинке или крапивницы. При длительном или повторном применении препаратов возможно развитие красной волчанки.

Осложнения, развивающиеся в ответ на введение коронаролитиков (нитроглицерин, амилнитрит, курантил), чаще всего имеют аллергический и реже токсический характер. Кожные поражения проявляются в виде зуда, различных сыпей, покраснения или бледности кожи, крапивницы, иногда отека слизистых. Возможны одышка, приступы удушья, бронхоспазм, отек Квинке. Неконтролируемый врачом прием коронаролитиков помимо перечисленных осложнений вызывает иногда боли в области сердца, переходящие в стенокардию.

Спазмолитические средства (папаверин, но-шпа, эуфиллин и др.) могут послужить причиной повышения внутричерепного и внутриглазного давления, вызывая при этом расстройство зрения. Возможны нервно-психические расстройства, они проявляются головокружением, головной болью, бессонницей, раздражительностью.

Средства, влияющие на процессы тканевого обмена. Побочные реакции и осложнения, вызываемые препаратами данной группы, среди всех лекарственных нежелательных эффектов регистрируются с частотой 18—39%. Наибольшее число осложнений развивается от гормональных препаратов, удельный вес которых в общем ряду лекарственных реакций составляет 5%.

Среди гормональных препаратов широко распространены стероидные гормоны (преднизолон, дексаметазон и др.). Несмотря на значительный терапевтический эффект, получаемый при назначении глюкокортикостероидов, побочные реакции развиваются у 20—100% больных, причем у четверти из них осложнения носят выраженный характер.

До 94% побочных реакций, вызываемых глюкокортикостероидными препаратами, падает на долю преднизолона, ибо он наиболее часто используется в практике. Чаще всего (до 30% всех побочных проявлений) развивается синдром Кушинга, для которого характерно лунообразное лицо багряно-красного цвета, отложение жира в подкожной клетчатке шеи и плечевого пояса с одновременной атрофией мышц конечностей, повышение артериального давления и т. д.

К нередким осложнениям гормонотерапии относится диабет, частота которого, по данным разных авторов, составляет 0,2—80%.

Стероидные гормоны способны нарушать жировой обмен (23% больных), функцию желудочно-кишечного тракта (25%), а также влиять на функциональное состояние коры надпочечников. При применении препаратов внутрь возможно образование язвы желудка (3—7%).

Иллюстрацией может служить следующая история болезни.

Больная К., 56 лет, страдала приступами удушья по ночам. К врачу не обращалась, решила, что у нее бронхиальная астма, и стала принимать преднизолон по 2 таблетки в день, так как подобное лечение врач назначили ее сестре, больной бронхиальной астмой. «Лечилась» около месяца, но состояние не улучшалось, дополнительно присоединились боли в животе и рвота с кровью. Только после этого был вызван врач, который направил больную в стационар. Диагностирована ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз, сердечная астма. В результате приема преднизолона, в данном случае совершенно ненужного, развилось грозное осложнение — язвы пищевода и желудка, желудочное кровотечение. Жизнь больной с трудом удалось спасти.

Нередко при лечении кортикостероидными препаратами развивается поражение кожи и мышц. Кожные реакции характеризуются акнеподобными высыпаниями, атрофией кожи, разрывом подкожно-жировой клетчатки, развитием склероподобных изменений и рубцов кожи, дерматита. Часто поражаются мышцы ног: больного

беспокоит слабость, утомляемость, гипотрофия или атрофия мышц ног. Эти осложнения трудно поддаются лечению.

У трети детей глюкокортикостероиды вызывают задержку роста костной ткани в результате резкого снижения выработки гормона роста и усиленного выведения ионов кальция из организма. Нарушения усиливаются с увеличением дозы гормона и длительности приема.

Осложнения со стороны органов зрения от действия стероидных гормонов развиваются как у взрослых, так и у детей, причем у детей они регистрируются в 28—44% случаев. Под влиянием глюкокортикостероидов в результате повышенной проницаемости оболочки хрусталика развивается катаракта, повышается внутриглазное давление, которое может вызвать атрофию зрительных нервов и привести к полной или частичной слепоте. Изменения в хрусталике обычно носят необратимый характер, внутриглазное давление и зрительные нервы восстанавливаются после отмены глюкокортикоидов.

Несмотря на то, что глюкокортикостероидные гормоны оказывают хороший эффект при лечении различных аллергических заболеваний, они сами иногда вызывают аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, который мы наблюдали при введении гидрокортизона. Хотя вопрос о тератогенном действии (врожденные уродства) стероидных гормонов окончательно не решен, однако накоплено достаточно данных о развитии аномалий плода и новорожденных детей в случае применения беременными глюкокортикостероидных гормонов. При этом чаще всего у новорожденных наблюдаются увеличенный в размерах язык и расщелина твердого нёба, размягчение костей свода черепа, сужение аорты, умственная отсталость, детские церебральные параличи, недостаточность надпочечников.

Таким образом, стероидные гормоны способны вызывать самые разнообразные осложнения и побочные реакции. Поэтому только врач может правильно взвесить все показания и противопоказания к их назначению. Только в стационаре можно своевременно выявить начавшиеся осложнения гормональной терапии и отменить препараты, пока патологический процесс в результате гормонотерапии не принял необратимый характер.

Особенно осторожно к лечению гормонами нужно подходить при назначении их детям. Весьма выразительно отозвался о гормональной терапии у детей известный педиатр профессор А. Л. Либов, несколько перефразировав В. Шекспира: «Коль ты гормоны получил, грядущее полно сомнений». Гормональные препараты надо назначать, но только тогда, когда по состоянию здоровья без них обойтись невозможно. В то же время преднизолоновая или гидрокортизоновая мазь часто присутствует в наших домашних аптечках, при легком рините в нос закапывают гидрокортизоновую суспензию, для скорейшего заживления герпетического поражения губы или других высыпаний пораженный участок смазывают фторокортом, локакортеном, синаларом и им подобными мазями, содержащими стероидные гормоны. Какой огромный, невидимый до поры до времени вред наносится при этом здоровью при небольшой пользе в ближайшие дни лечения!

Синтетические нестероидные эстрогены, в частности диэтилстильбестрол, по сообщениям зарубежных авторов, обладают способностью вызывать рак у девочек, если их матери во время беременности принимали эти препараты. При этом опухоли влагалища и шейки матки развиваются не сразу, а спустя много лет после рождения, чаще всего в период полового созревания. Доброкачественные опухоли влагалища регистрируются у 30—40% девушек, матери которых лечились в период беременности нестероидны-

ми эстрогенными гормонами. Половые гормоны при введении беременным женщинам вызывают маскулиноподобный эффект (т. е. способствуют появлению каких-либо мужских признаков) у плода женского пола.

Выраженным канцерогенным действием обладают оральные контрацептивы (противозачаточные средства). Под действием этих лекарств может развиться рак матки, доброкачественная опухоль грудных желез, усилиться рост имеющихся в организме опухолевых клеток. По данным Комитета нежелательных лекарственных реакций Швеции, за пять лет оральные контрацептивы явились причиной подобных осложнений у четверти женщин, их принимавших.

Таким образом, гормоны, обладая выраженным терапевтическим эффектом, относятся к препаратам с высоким процентом побочных эффектов, особенно у детей.

Витамины составляют большую группу средств, влияющих на тканевой обмен. Они активно участвуют в иммунобиологических процессах организма, повышая его защитные силы, участвуют в процессах обмена жиров, белков, углеводов и минеральных элементов, а также в энергетическом обмене. Основная часть витаминов поступает в организм извне, с продуктами, другая часть синтезируется внутри него.

Не только у неспециалистов, но и у врачей не так давно бытовало мнение, что витамины абсолютно безвредны и их можно потреблять в любое время в неограниченных количествах. По сложившейся традиции витамины до сих пор назначают в дозах, в десятки, а иногда и в сотни раз превышающих физиологические потребности. Недостаток витаминов отрицательно влияет на функцию систем и органов, ведет к развитию болезни, однако и избыточность их также вызывает отрицательные эффекты. Особенно вероятно это отрицательное действие при одно-

временном приеме витаминов и лекарств. Взаимодействие витаминов с лекарствами, усиление витаминами ферментных реакций может увеличить или уменьшить токсический эффект лекарств, способствовать возникновению медикаментозных осложнений.

При поступлении в организм витамины могут оказывать как токсическое, так и аллергическое действие, причем частота побочных реакций достигает 5% от общего числа лекарственных осложнений. Токсическое действие витаминов развивается при избытке их в организме и проявляется различными гипервитаминозами. Наиболее тяжелую клинику токсических осложнений вызывают жирорастворимые витамины А, Д, Е, К.

Побочные реакции, вызванные витамином А (ретинолом), чаще всего носят характер острого или хронического гипервитаминоза. При гипервитаминозе преобладают симптомы отравления, сопровождающиеся в отдельных случаях развитием психозов, поражением кожи. Через несколько часов после введения витамина на коже и слизистых появляются высыпания в виде мелкоточечных или обширных кровоизлияний, вплоть до тяжелого воспаления кожи. У детей помимо этого повышается температура и внутричерепное давление; на первом году жизни это проявляется выбуханием большого родничка. У беременных женщин гипервитаминоз нарушает развитие плода, обусловливая различные уродства.

Аллергические осложнения, вызываемые витаминами группы В, разнообразны по форме и тяжести. Так, угри и другие изменения на коже развиваются в результате применения витаминов B_1, B_{12}, как проявление аллергии у людей, склонных к ней.

Наиболее грозное осложнение витаминотерапии — анафилактический шок — может развиваться при введении витамина B_1, никотиновой кислоты, B_{12}, одномомент-

ном введении витаминов B_1 B_6, B_{12}. Не всегда удается спасти таких больных даже в условиях стационара.

Больному Б., 42 лет, в стационаре ввели 1 мл раствора, содержащего 100 мг витамина B_1, после чего появилось ощущение тепла и сильное потоотделение. Последующие четыре введения не сопровождались какими-либо неприятными ощущениями, однако после пятой инъекции развился анафилактический шок со смертельным исходом через 10 минут после введения витамина.

Аллергические реакции при повышенной чувствительности организма к витамину С могут проявляться в виде различных сыпей, зуда, крапивницы и даже анафилактического шока. Нецелесообразно введение витамина С людям пожилого возраста из-за опасности развития тромбогеморрагических осложнений, так как витамин способствует свертываемости крови.

Таким образом, витамины, выпускаемые фармацевтической промышленностью, являются в большей степени лекарственными препаратами и имеют такие же показания к применению, как и любые другие медикаменты. Бесконтрольное употребление витаминов может принести больше вреда, чем пользы. Только врач может определить необходимость их приема. Лишь витамины фруктов, ягод, овощей и других пищевых продуктов не имеют противопоказаний, так как количества и соотношения между отдельными группами их в пищевых продуктах оптимальны для человеческого организма. Но и здесь, как всюду, бывают исключения из правил. Так, в литературе описаны отравления полярников, вызванные употреблением в пищу печени белого медведя. Исследования показали, что токсическое действие печени связано с наличием в ней больших количеств витамина А.

Средства, влияющие на нервную систему. Седативные средства. Чаще всего из этой группы используются препараты брома, валерианы и лекарства

растительного происхождения. Развитие побочных явлений возможно при длительном приеме бромидов. Это состояние описано под названием «бромизм» и характеризуется появлением насморка, кашля, общей слабости, поражением конъюнктивы, расстройством пищеварения, кожными сыпями. Однако бромиды в терапевтических дозах редко дают побочные явления.

Из нейролептических средств основными являются производные фенотиазина (аминазин, пропазин, левомепрозин, тиопроперазин и др.) и производные индола (резерпин, раунатин). Наиболее часто из производных фенотиазина применяется аминазин. К вызываемым им осложнениям относятся расстройства пищеварения, сердечно-сосудистой системы, нервно-психические и аллергические. Они встречаются у 15—20% получающих препарат больных.

При лечении нейролептиками, особенно аминазином, возможны побочные реакции со стороны психической деятельности в виде депрессий, иногда возникает токсический делирий. Гепатит с желтухой считается одним из довольно частых осложнений при лечении аминазином (встречаемость — 0,2—5%). Осложнения со стороны крови довольно редки, из них главным является агранулоцитоз, вызывающий неблагоприятные исходы. Аминазин может значительно снижать артериальное давление, что приводит к кратковременной потере сознания или сосудистому коллапсу. Особенно опасен прием аминазина больными с резко выраженными явлениями атеросклероза сосудов головного мозга и сердца, так как при этом может наблюдаться опасное для жизни снижение кровотока в сосудах.

При применении других производных фенотиазина возможно развитие таких же побочных явлений, как и при аминазине, но встречаются они намного реже и протекают легче.

Обезболивающие (анестезирующие) средства нашли широкое применение в хирургической практике. Среди них различают средства для общего, местного, комбинированного обезболивания. В группе препаратов для общего обезболивания ингаляционные наркотические средства используются исключительно в условиях стационара, при оперативных вмешательствах. Среди неингаляционных обезболивающих средств наиболее часто применяются производные барбитуровой кислоты (барбитал, фенобарбитал, барбамил, этаминал-натрий, гексенал, тиопентал-натрий, байтинал и др.), виадрил и оксибутират натрия (ГОМК). Наиболее широко применяются фенобарбитал, барбамил, этаминал-натрий, гексобарбитал — в качестве снотворных, седативных и противосудорожных средств. Остальные используются для неингаляционного наркоза.

Побочные явления при лечении барбитуратами встречаются у 5% употребляющих их. Наиболее опасное осложнение при их применении — угнетение дыхательного центра с возможной остановкой дыхания. Особенно возрастает риск остановки дыхания при введении неингаляционных наркотических средств лицам с острым и хроническим заболеванием почек и печени, предрасполагающим к накоплению наркотиков в крови.

Для устранения болевых ощущений широко используются наркотические анальгетики, особенно опий, омнопон, морфин, леморан, промедол, текодин, фенадон. Морфин — основной алкалоид опия — способен избирательно действовать на центральную нервную систему. У человека появляется апатия, безразличие к окружающей среде, снижается чувство страха, при этом не нарушаются сознание и мышление. Уже в небольших дозах морфин притупляет чувство боли, а в более высоких — снимает его и вызывает сон. Однако эффективен он лишь при травмах,

ожогах, заболеваниях внутренних органов и неэффективен при головной, зубной, суставной, мышечной и невралгической болях. У некоторых людей в результате индивидуальных особенностей организма морфин вызывает не угнетение, а возбуждение нервной системы.

При повторных введениях препаратов опия и их синтетических заменителей (промедол) развивается морфинизм, т. е. лекарственная зависимость. У большинства людей морфинизм развивается при постоянном введении препарата на протяжении 2—3 недель. Если препараты опия вызывают не угнетение, а возбуждение нервной системы, привыкание развивается быстрее. Человек с лекарственной зависимостью к морфину стремится к повторному введению препаратов опия, причем в течение суток он способен воспринять громадные дозы морфина, до 14 граммов, в то время как для человека, не страдающего морфинизмом, смертельной является доза 0,2—0,4 грамма.

Тяга к повторному введению морфина обусловлена своеобразной реакцией больного морфинизмом человека на введение препарата. Наиболее наглядно клинику морфинизма описал Н. В. Вершинин (1952): «... скучный становится веселым, жизнерадостным, молчаливый — словоохотливым, робкий — смелым, слабый чувствует прилив энергии, причем переоценивает свои силы и способности. Ощущение прекрасного самочувствия и подъем энергии (эйфория), появляющиеся при впрыскивании морфина, больной стремится вызвать повторно ... Такой человек становится полным рабом своих страстей. Болезнь неудержимо прогрессирует и доводит его до самого плачевного состояния: развиваются страдания желудочно-кишечного канала (колики, запор, понос, и др.), появляются невралгия, нервозность, дрожание рук, наблюдаются трофические расстройства: ногти рук и ног

становятся сухими, теряют блеск и делаются хрупкими, волосы седеют, зубы расшатываются и выпадают, общее питание падает. Ко всем этим явлениям присоединяются изменения со стороны психики: ослабление интеллекта, памяти, деморализация и психозы. Больной становится слабохарактерным, недобросовестным, лживым, неспособным ни к умственной, ни к физической работе, впадает в мизантропию и чуждается всех окружающих, даже самых близких.

Хотя морфин с течением времени перестает оказывать на организм оживляющее действие, больной не может отказаться от него. Дело в том, что в случае прекращения обычных приемов морфина развиваются тяжелые явления, так называемые воздержания (морфинная абстиненция), выражающиеся в беспокойстве, сильной тоске, тошноте, рвоте, дрожании конечностей, в общей слабости и даже коллапсе или, наоборот, в сильном маниакальном возбуждении. Явления эти настолько мучительны, что больной старается всеми способами раздобыть морфин, прибегая к воровству, угрозам и пр.».

Употребление морфина без врачебных показаний в соответствии с советским законом карается с привлечением к судебной ответственности, изоляции и принудительному лечению. Объясняется это социальной опасностью страдающего морфинизмом.

Среди ненаркотических анальгетиков наибольшее распространение получили производные пиразолона (антипирин, амидопирин, анальгин, бутадион), салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота, салицилат натрия, салициламид), анилина (фенацетин, парацетамол), индола (индометацин). Эти препараты обладают болеутоляющим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектом, в силу чего относятся к лекарствам, наиболее широко применяемым в практической деятель-

ности,— дежурным медикаментам в домашней аптечке каждой семьи.

Из производных салициловой кислоты наиболее часто применяется ацетилсалициловая кислота (аспирин), в основном как противоревматический препарат, но нередко в качестве болеутоляющего средства. Повышенная чувствительность к аспирину встречается сравнительно нечасто (3—5%) и характеризуется развитием бронхиальной астмы, кожными поражениями, в редких случаях — анафилактическим шоком или отеком Квинке.

В последние годы накопилось много сведений о способности аспирина вызывать кишечные кровотечения и язвы желудка. После приема аспирина скрытые желудочно-кишечные кровотечения развиваются примерно у половины принимавших его больных, хотя массивные кровотечения и смертельные исходы встречаются очень редко. Механизм возникновения кровотечений очень сложен и до конца не выяснен, но основные причины установлены: это торможение синтеза желудочной слизи, усиление слущивания поверхностного эпителия стенки желудка, а также возникающее под влиянием препарата нарушение свертывающей системы крови, поражение стенок капилляров.

Высокий процент кровотечений у лиц, принимающих ацетилсалициловую кислоту, диктует необходимость резкого ограничения приема ее только в крайне необходимых случаях, непродолжительными курсами. В качестве профилактических мер может быть рекомендовано одновременное употребление щелочных минеральных вод (боржоми). Противопоказан аспирин людям с «язвенным» анамнезом. Рекомендация приема лекарственных средств после или во время еды является спорной. Здесь возникает новая, пока не изученная проблема — взаимодействие лекарственных средств с пищей. Так, установлено, что прием аспирина после еды наполовину снижает поступле-

ние препарата в кровь, так как ацетилсалициловая кислота гидролизуется. Очевидно, более правильной остается рекомендация запивать лекарственные вещества половиной стакана воды или крахмальной слизью, которая хорошо оберегает стенку желудочно-кишечного тракта от раздражающего действия лекарств и не вступает с ними во взаимодействие.

Амидопирин, анальгин и бутадион широко применяются в основном как болеутоляющие и противовоспалительные средства. Амидопирин с анальгином очень часто дают аллергические реакции, что объясняется легкостью образования антигенных комплексов в результате соединения лекарств с белками, а также частым, бесконтрольным применением препаратов.

Клиника медикаментозных осложнений при приеме амидопирина, анальгина и бутадиона чаще всего проявляется развитием агранулоцитоза, а также обострениями уже имевшихся аллергических состояний, особенно аллергических поражений кожи, например экземы. В некоторых странах из-за высокой частоты осложнений амидопирин снят с производства. Бутадион аллергические реакции вызывает у 8—10% больных, получавших медикамент. Чаще всего это агранулоцитоз, иногда со смертельным исходом. Нередким осложнением при лечении бутадионом является поражение кожи от быстро проходящих высыпаний до тяжелого воспаления типа эксфолиативного дерматита.

При лечении ревматизма, коллагенозов и других системных (поражающих основные системы организма) заболеваний, некоторых протозойных инфекций (малярия, амебиаз) в последнее время широко используется делагил (хингамин). При длительном применении делагил вызывает головную боль, шум в ушах. В результате раздражающего действия на слизистую желудка он может по-

служить причиной появления тошноты, рвоты, болей в животе, резкого снижения аппетита. Делагил оказывает токсическое действие на органы зрения, в силу чего могут возникнуть нарушение аккомодации, мелькание в глазах; острота зрения снижается иногда до полной слепоты.

Д., женщина 52 года, слышала от знакомых, что при ревматизме принимают делагил, без назначения врача приобрела препарат и стала его применять, считая, что у нее ревматизм, так как «сильно болели суставы». Через 3 месяца она обратилась к врачу в связи с резкой потерей зрения и продолжающимися болями в суставах. У больной диагностирован первичный деформирующий остеоартроз и атрофия зрительного нерва в результате токсического действия делагила. После отмены препарата зрение восстановить не удалось.

Диуретические (мочегонные) препараты в последние годы нашли широкое применение в медицинской практике; многие из них наряду с четко выраженным терапевтическим эффектом оказывают побочные действия, в том числе и опасные для жизни больного, в частности водно-электролитные, обменные и токсические осложнения.

Из числа водно-электролитных опасным осложнением терапии диуретиками является гиперкалиемия — накопление калия в крови. Хотя гиперкалиемия не носит яркой симптоматики, однако в силу способности к быстрому прогрессированию и из-за трудности коррекции она приводит к остановке сердца в результате брадикардии с последующей фибрилляцией желудочков.

Обменные осложнения развиваются при терапии всеми видами диуретиков. Способствуют тому нарушение солевого обмена, почечная недостаточность, ожирение в сочетании с недостаточно калорийным питанием, гипертоническая болезнь и диабет. К обменным осложнениям следует отнести повышение сахара в крови, особенно у лиц, страдающих диабетом.

Токсические осложнения лечения диуретиками включают в себя реакции со стороны крови, желудочно-кишечного тракта, кожи, половых органов. Характер токсического действия во многом определяется видом препарата. Так, тиазидовые диуретики (гипотиазид, циклометиазид) чаще вызывают тромбоцитопению; сульфаниламидные диуретики — агранулоцитоз; фуросемид, этакриновая кислота, триамтерен — острый гепатит. У почечных больных этакриновая кислота дает токсический эффект на органы слуха, альдактон при длительном приеме вызывает гинекомастию у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин.

Дихлотиазид, циклометиазид, фуросемид, этакриновая кислота могут нарушать кислотно-желудочное равновесие, обмен электролитов, обусловить аллергические проявления, гематологические и тромбоэмболические нарушения, влиять на обмен углеводов и мочевой кислоты. Препараты этой группы иногда провоцируют приступ подагры, у некоторых больных вызывают расстройства психики; фуросемид воздействует на развитие плода.

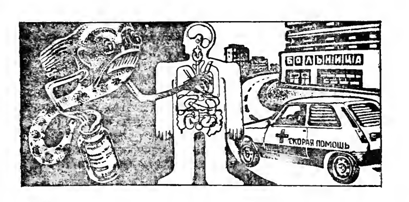
Й о д. Трудно найти человека, который бы не использовал йод для дезинфекции мелких ран кожи. Даже длительное применение йода у большинства не ведет к каким-либо отрицательным эффектам. Однако, у некоторых людей имеется врожденная непереносимость к препарату, у других она проявляется в ходе лечения, т. е. приобретается в результате длительного применения йода.

Больной Е., 42 года, периодически применял йод для смазывания кожи в случаях мелких ранений. В течение последних 10 лет стал смазывать йодом стопы ног в связи с эпидермофитией. Но в результате длительного использования йода выработалась аллергическая реакция: через 10—15 минут после смазывания кожи йодом появлялся зуд, особенно в области промежностей, кистей рук, длящийся от нескольких минут до часа.

Йод широко применяется в быту и не только для дезинфекции мелких ран, но и при лечении некоторых заболеваний.

Больной Д., 62 года, по профессии врач, стал применять йод в виде капель с молоком внутрь в увеличивающейся дозе от 3 капель до 20, прибавляя ежедневно по одной капле с целью лечения атеросклероза. Через 3 недели от начала лечения окружающие заметили у больного экзофтальм, т. е. пучеглазие — выраженное выпячивание глазных яблок. Пучеглазие нарастало по мере приема йода. Отмена препарата остановила дальнейшее нарастание осложнения, но признаки его сохранились до конца жизни.

Таким образом, приведенные сведения лишь о части лекарственных препаратов показали, что практически нет ни одного медикамента, который был бы абсолютно безвреден для человека. В части случаев возможность медикаментозных осложнений можно предвидеть и своевременно избежать их, но иногда причина осложнений кроется в индивидуальных особенностях реагирования организма человека, такие осложнения непредсказуемы. Частота осложнений нарастает с увеличением количества одновременно принятых лекарственных средств, а также при повторном приеме медикаментов. Самолечение — один из моментов, предрасполагающих к осложнениям лекарственной терапии, так как пристрастие к определенным лекарствам, повторные курсы лечения ведут к повышенной чувствительности организама и определяют развитие осложнений лекарственной терапии. Лишь рациональное использование лекарственных средств, применение их там, где имеются абсолютные показания, обеспечат сокращение нежелательных эффектов лекарственной терапии.



КАК ПРОЯВЛЯЮТСЯ МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Клинические проявления одной и той же болезни у каждого человека имеют свои особенности. Великий русский писатель Л. Н. Толстой, описывая болезнь Наташи Ростовой, высказал следующую мысль. «Каждый живой человек имеет свои особенности и всегда имеет особенную и свою новую, сложную, неизвестную медицине болезнь легких, печени, кожи, сердца, нервов и т. д., записанную в медицине, но болезнь, состоящую из бесчисленных соединений страданий этих органов. Врач каждый раз встречается с больным, у которого свои объективные проявления заболевания и субъективный мир переживаний, составляющих единое целое — болезнь».

Несмотря на индивидуальные особенности реагирования каждого больного, определенные общие черты болез-

ни позволяют не только классифицировать заболевания по группам, но и, опираясь на основные и опорные проявления, диагностировать болезнь у каждого конкретного человека.

Медикаментозные осложнения в этом плане не исключение. По наиболее характерным клиническим проявлениям выделяют определенные варианты этих осложнений, среди которых можно условно разграничить общие и местные реакции. К общим относятся такие, как анафилактический и анафилактоидный шоки, синдром Лайелла и другие. К местным можно отнести феномен Артюса, поражения отдельных органов.

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК — опаснейшее осложнение медикаментозной терапии. Практически его может вызвать любое лекарство, но чаще провоцируют антибиотики (пенициллин и стрептомицин), вакцины, лечебные сыворотки, несколько реже — ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды. Доза лекарств, вызывающая шок, может быть ничтожной. Мы наблюдали шок на внутрикожное, пробное (в минимальной дозе) введение пенициллина с целью выявления повышенной чувствительности к антибиотику. Более того, описаны случаи шока на пенициллин у людей, которым вводили какие-либо лекарственные средства шприцами или иглами, кипяченными вместе со шприцами, ранее использованными для введения пенициллина.

Анафилактический шок чаще развивается у лиц, до того имевших какие-то признаки аллергической перестройки организма: крапивницу, вазомоторный ринит и т. п. Клиника шока развивается бурно, на первый план выступают симптомы поражения органов дыхания и кровообращения. В период от нескольких секунд до получаса (реже 1—2 часа) после введения медикамента у больного появляются чувство страха, головная боль, шум в

ушах, озноб. Часто возникают одышка, кашель, чувство стеснения в груди. Спазм гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта обусловливает такие симптомы, как приступообразные боли в животе, тошноту, рвоту, понос. Кожа становится бледной, с испариной, слизистые — синюшными, что связано с острой легочной недостаточностью. Пульс частый, нитевидный, тоны сердца глухие, дыхание поверхностное, падает артериальное давление, зрачки расширены, слабо реагируют на свет, т. е. появляются все признаки острой сосудистой недостаточности.

Больной нередко теряет сознание, появляются судороги, непроизвольные мочеиспускание, стул. В случае прогрессирования процесса развивается поражение почек, желудочно-кишечного тракта. Неблагоприятный исход в ближайшие минуты шока связан с удушьем, а в более поздние сроки — с тяжелыми, необратимыми изменениями жизненно важных органов: развитие почечной недостаточности, миокардита, профузного кишечного кровотечения, отека мозга или кровоизлияния в мозг.

Больной А., 53 лет, страдал шейным остеохондрозом, сформировавшимся после перенесенного бруцеллеза. В последние два года беспокоили боли в правой руке, усиливающиеся при попытке поднять руку вверх, отвести назад, А. с трудом надевал рубашку, пальто.

В прошлом по поводу бруцеллеза больной неоднократно госпитализировался и лечился разными лекарственными средствами, в том числе витаминами. По совету врача А. амбулаторно получал подкожно витамины B_1 и B_{12}, введение которых чередовали через день. На пятый день лечения, через несколько секунд после введения витамина B_1, больной резко побледнел, потерял сознание. На коже лба холодный пот, пульс нитевидный, частый, дыхание поверхностное, частое, непроизвольное мочеиспускание, выраженный цианоз губ, пульс 118 ударов в минуту, артериальное давление 60/20 мм рт. столба.

После проведенного лечения инъекциями камфоры, цититона, кофеина, норадреналина, капельного введения в вену гидрокортизона, состояние больного улучшилось.

Благоприятный исход развившегося анафилактического шока на витамин B_1 в данном случае связан со своевременно проведенным лечением.

АНАФИЛАКТОИДНЫЕ РЕАКЦИИ относятся к тяжелым осложнениям. В их группу входит ряд аллергических реакций на первичное инъекционное введение лекарственных препаратов в организм с наследственно повышенной чувствительностью к ним.

Анафилактоидные реакции проявляются шоком, отеками или в виде некрозов и кровоизлияний. Наиболее тяжелое проявление — анафилактоидный шок, во многом похожий на анафилактический. Он развивается через несколько минут или 1—2 часа после инъекции и характеризуется кратковременной потерей сознания, падением артериального давления. Позже больного беспокоит головная боль, тошнота, рвота, непроизвольное мочеиспускание. Нередко через 2—3 часа после начала шока на коже появляются высыпания.

ОТЕК КВИНКЕ (ангионевротический отек) относится к одной из разновидностей крапивницы и носит аллергический характер.

Развитие отека чаще провоцирует пенициллин, реже — барбитураты, производные пиразолона, вакцины, сыворотки, инсулин, новокаин. Отек Квинке проявляется отеком гортани, поражением слизистых, подкожной клетчатки, желудочно-кишечного тракта, а также неврологическими нарушениями.

При поражении подкожной клетчатки отек развивается внезапно, чаще в области лица. Больной ощущает лишь давление в области отека, который распространяется главным образом на веки, щеки, лоб, губы, реже стопы, мошонку. Длится отек от нескольких часов до нескольких дней, после чего бесследно проходит.

При поражении слизистой рта в первую очередь отека-

ет язык, значительно увеличиваясь в размерах. Кроме того, у больного отекает глотка, мягкое нёбо, язычок, что затрудняет глотание и речь.

Больной И., 26 лет, будучи на работе, почувствовал умеренную боль в нижних отделах живота, дважды был жидкий стул. По совету жены стал принимать сульфадимезин по 0,5 трижды в день. На следующий день после приема второй таблетки почувствовал «тяжесть в языке», из-за чего было трудно говорить, с трудом открывал рот. В зеркале заметил сильную отечность верхней губы. Был вызван врач скорой помощи, который обнаружил у больного повышенную температуру тела, выраженный отек лица, особенно губ, век, отечность языка, сыпь на коже в виде красных пятен различной величины, местами сливающуюся и образующую участки гиперемированной поверхности величиной до детской ладони.

У больного диагностирована аллергическая реакция на сульфадимезин, в стационаре проведено соответствующее лечение. Выписан домой в удовлетворительном состоянии через 5 дней.

Один из наиболее опасных участков локализации отека — гортань, такой отек несет в себе угрозу удушья. Отек гортани встречается в 20—25% случаях отека Квинке, протекает изолированно или в сочетании с отеками другой локализации. Клиника отека гортани развивается молниеносно, быстро прогрессируют симптомы удушья, исчезает голос, синеет лицо. Больной возбужден, мечется в кровати. Чаще через несколько минут симптомы проходят, дыхание восстанавливается, однако при прогрессировании отека без оперативного вмешательства может быть неблагоприятный исход.

При желудочно-кишечной локализации развивается отек пищевода, желудка, кишечника — изолированно или в сочетании с отеком подкожной клетчатки. Начинается заболевание также внезапно, с неукротимой рвоты, выраженных болей в животе. Обычно через несколько минут приступ проходит, заканчиваясь обильным поносом, иногда с примесью крови.

ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТЫХ И КОЖИ. **Сыпи.** Среди медикаментозных осложнений поражения кожи и слизистых занимают первое место. Симптоматика их весьма разнообразна. Кожные проявления медикаментозных осложнений протекают по типу эритем (чаще ограниченное, иногда диффузное покраснение кожи), уртикарий (крапивница), экзем, эритродермий (воспаление кожи со стойким покраснением, зудом, шелушением), синдрома Лайелла, пурпуры (кровоизлияния в кожу различной формы и величины).

По своему характеру эритемы могут быть скарлатиноподобными, кореподобными и краснушными. Скарлатиноподобная сыпь мелкоточечная, заканчивается шелушением кожи. Причиной этой сыпи чаще служат пенициллин, барбитураты, ПАСК, сульфаниламиды, диуретики, соли мышьяка, золота, ртути и другие лекарственные средства.

Кореподобная эритема представлена розовыми точечными пятнами с неправильными контурами, местами сливающимися в бляшки. При обширных медикаментозных эритемах характерно повышение температуры, гиперемия нёба и увеличение миндалин. У части больных одновременно отмечаются поражения внутренних органов и систем: нефрит, гепатит, агранулоцитоз, кровоизлияния во внутренние органы, поражения слизистой ротовой полости, желудка, кишечника. Сыпь сопровождается кожным зудом и держится, как правило, 6—7 дней.

Примером может служить следующее наблюдение.

Больная Л., 44 года, поступила в стационар с жалобами на сильный кожный зуд, сыпь на коже, общую слабость, озноб, боль в горле, лихорадку. Заболела остро за 3 дня перед этим, когда повысилась температура, появилась боль в горле. Диагностирована ангина. Больная по своей инициативе стала применять внутрь анальгин по 0,5 и ацетилсалициловую кислоту (аспирин) по 0,5 трижды в день. Через три дня после лечения указанными препаратами появилась зудящая сыпь на коже, ухудшилось самочувствие.

При поступлении в стационар температура 39,4°, лицо гиперемировано, отечно, губы отечны, с трещинами, рот открывает с трудом из-за болезненности. Все тело покрыто ярко-красной пятнистой сыпью, местами сливающейся. Слизистая рта гиперемирована, местами на слизистой афты — пузырьки, быстро лопающиеся и оставляющие после себя поверхностные изъязвления.

У больной диагностирована медикаментозная токсикодермия, афтозный стоматит, вызванные сочетанным приемом анальгина и ацетилсалициловой кислоты.

Наиболее частый симптом лекарственной аллергии — крапивница. Иногда она может быть единственным признаком, указывающим на аллергическую реакцию. Крапивница обычно встречается у женщин. Чаще ее вызывает пенициллин, реже — другие антибиотики. Причиной лекарственной крапивницы могут быть транквилизаторы, почти все витамины, сульфаниламидные препараты, хлоксил и другие.

Развивается крапивница остро, среди полного здоровья, внезапно появляются мучительный зуд кожи и волдыри, иногда сопровождается повышением температуры до 38—39°, ознобом. Нередко на лице появляется ограниченный отек. Элементы сыпи в виде волдырей располагаются на коже груди, живота, поясницы и конечностей. Они бывают различной величины и формы, иногда сливаются между собой. Высыпания обычно появляются через 10—15 минут после приема лекарственного средства и держатся от часа до 5—6 суток и дольше, после исчезновения не оставляя следа.

Иногда крапивница сопровождает более тяжелое аллергическое осложнение — отек Квинке (или предшествует ему), отек может быть диффузным — распространенным на слизистую оболочку всей гортани — и локализованным, в частности отек голосовых связок или подсвязочного аппарата.

Синдром Лайелла. Тяжелым осложнением лекарственной терапии является токсический эпидермальный некро-

лиз (синдром Лайелла), в 30—35% случаев заканчивающийся смертью. Он начинается внезапно, на коже появляются розовые или коричневые пятна, напоминающие ожоги I степени; они появляются обычно через 10—12 часов, но иногда и позднее. По характеру эти пятна могут быть уртикарные или эритематозные. На их фоне появляются быстро увеличивающиеся мягкие пузыри разной величины, наполненные серозным содержимым. Они легко вскрываются, поверхностный слой кожи отслаивается. Одновременно поражается слизистая. Вначале появляется сыпь во рту и гортани, которая эрозируется. Параллельно охватываются слизистые оболочки глаз, дыхательных путей, глотки, пищевода, желудка и кишечника, мочевого пузыря, половых органов. При синдроме Лайелла отмечается повышение температуры до 39—40°, со стороны крови — изменения, напоминающие картину белокровия.

Больная Д., 22 года, поступила в стационар по поводу тяжелой формы кори. Было начато лечение пенициллином. Через 6 часов после введения первой дозы состояние больной резко ухудшилось, появился кожный зуд, сыпь, особенно на коже лица и конечностей, местами сыпь сливалась. Вскоре на коже появились пузыри, наполненные серозной жидкостью. Сыпь появилась на слизистой рта. В следующие дни пузыри на коже приобрели вишнево-красный цвет в связи с геморрагическими явлениями, на месте вскрывшихся пузырей образовывались изъязвления, напоминающие ожоги. В следующие дни изъязвления появились на слизистой рта, на коже отмечалось пластинчатое шелушение, наиболее выраженное на коже лица, конечностей.

У больной диагностирован эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), развившийся на введение пенициллина. Проведено соответствующее лечение. Больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Синдром Стивенса-Джонсона. Данный синдром протекает несколько легче, чем синдром Лайелла. Чаще всего он имеет среднетяжелое течение, реже — тяжелое. Нача-

ло заболевания характеризуется общим недомоганием, слабостью, головной болью. Затем присоединяются боли в горле, насморк, кашель, светобоязнь. При осмотре слизистая полости рта отечна, гиперемирована, с эрозиями, причем эрозии могут локализоваться на языке, миндалинах, деснах, глотке. С утяжелением состояния эрозии изъязвляются, сливаются, покрываясь грязновато-серым налетом. Поражения слизистых глаз выявляются в виде катарального конъюнктивита — в начале заболевания и пленчатого или геморрагического — в разгаре. Сыпь на коже — в виде эритемных пятен, переходящих в пузырьки (буллезно-пузырчатая форма). Сливающиеся пузыри располагаются преимущественно на слизистых рта, половых органов, глаз, носа, анального отверстия. Они быстро эрозируются и покрываются струпьями. При тяжелом течении отмечается высокая температура, до 39—40°, вялость, безразличие, упадок сил.

Феномен Артюса. При неоднократном введении лекарственного вещества в один и тот же участок в этой области появляются местная гиперемия, отечность — феномен Артюса. Инфильтрат на месте инъекции держится до пяти месяцев. Покраснение кожи может быть единственным симптомом феномена и служит сигналом для отмены препарата. Причиной феномена Артюса могут быть пенициллин, стрептомицин, инсулин, витамин B_{12}, кордиамин и другие лекарства.

ПОРАЖЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА. Изолированное поражение дыхательной системы при воздействии лекарственных веществ встречается сравнительно редко, чаще оно сочетается с другими реакциями. Побочные явления со стороны дыхательных путей могут быть следствием либо аллергического свойства некоторых лекарственных препаратов, либо их токсического воздействия.

Одним из проявлений аллергических реакций верхних дыхательных путей является **аллергический ринит,** для которого характерна гиперемия и отечность слизистой оболочки носа, обильное выделение слизи. Ринит в большинстве случаев сочетается с поражением бронхов, легких или с поражением слизистых оболочек глаз, мочевых путей и т. д.

Редким симптомом лекарственной аллергии является **кровотечение из носа.** Оно может быть или изолированным, или признаком общего геморрагического диатеза.

Осложнения со стороны голосовых связок, горла и трахеи встречаются реже, чем риниты. Особенно опасен **отек гортани,** который может стать причиной удушья.

Среди лекарственных поражений органов дыхания наиболее часты **бронхиальная астма и астматические реакции.** Причиной их могут быть новокаинамид, аспирин, препараты брома, йода, бета-адренергические блокаторы, гепарин, антигистаминные препараты, сульфаниламиды, ряд антибиотиков и другие.

Кроме того, поражения органов дыхания могут проявляться бронхоспазмом, застойным ателектазом (спадение легкого или его части), аспирационной пневмонией или тромбоэмболией сосудов легких.

Среди различных вариантов медикаментозных поражений легких чаще всего встречается бронхоспазм. У части больных бронхоспазм является компонентом анафилактического шока или анафилактоидных реакций. У некоторых он связан с врожденной непереносимостью лекарств. Иногда в механизме патологической реакции лежит прямое фармакологическое действие медикаментов, в других случаях — местное раздражающее действие лекарственных веществ на эпителий бронхов. У многих больных бронхиальная астма сочетается с другими аллергическими заболеваниями: вазомоторным ринитом, крапивницей, мигренью.

По клинике лекарственная бронхиальная астма не отличается от подобных состояний, обусловленных другими аллергическими веществами. В отличие от нелекарственной астмы приступы возникают в течение нескольких минут или часов после приема определенного лекарства и быстро исчезают после его отмены. В некоторых случаях лекарственная бронхиальная астма может переходить в более тяжелую патологическую форму.

Бронхиальная астма как проявление лекарственной аллергии чаще наблюдается у лиц, работающих на фармацевтическом производстве, или у аптечных работников.

Аллергические пневмонии лекарственной этиологии могут быть главным, а иногда единственным проявлением медикаментозной сенсибилизации, но чаще они сопровождаются крапивницей, сыпями, конъюнктивитом и т. д. Причиной этих пневмоний могут быть аспирин, ПАСК, пенициллин, стрептомицин, сульфаниламиды, барбитураты и ряд других лекарственных препаратов.

Аллергические пневмонии, как правило, наблюдаются у больных, склонных к аллергическим заболеваниям. Симптомы часто выражаются по типу эозинофильного легочного инфильтрата, впервые описанного в 1952 году В. Леффлером. Заболевание может начинаться постепенно или внезапно. Клинические проявления наступают, как правило, после второго или третьего приема лекарств. Больные жалуются при этом на боли в грудной клетке, обычно в пораженной стороне. В более тяжелых случаях больных беспокоит мучительный кашель с мокротой, иногда с примесью крови в виде прожилок. Отмечается высокая температура, которая держится 6—7 дней. Чаще всего картина поражения легких сопровождается кожноаллергическими нарушениями в виде зуда, сыпи, крапивницы.

Из других лекарственных осложнений следует отме-

тить отек легких. Причиной его могут быть ацетилсалициоловая кислота, бутадион, бутапирин, пенициллин, рентгеновские контрастные вещества и другие. Клиническая картина лекарственного отека сходна с таковой при отеке легких, вызванном нелекарственными причинами. Иногда одновременно отмечаются аллергические проявления со стороны других органов и систем.

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ. Механизм действия медикаментов на сердечно-сосудистую систему различен. В одних случаях они вызывают спазмы коронарных сосудов, в других — способствуют электролитическим нарушениям, в третьих — угнетают энергетический обмен, в четвертых — вызывая обменные нарушения, приводят к нарушениям проводимости.

Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы бывают бурными и могут охватить ее целиком. Это, повидимому, связано с наиболее тесным и быстрым контактом лекарственных препаратов со всеми отделами данной системы. Клинические проявления могут выражаться в различных формах: нарушения ритма сердца, проводимости сердца, миокардит, эндокардит, перикардит, ишемии сердечной мышцы, анафилактический шок, гипертония, гипотония и ортостатический коллапс, атеросклероз, флебиты, артерииты и периартерииты, системные поражения типа коллагенозов.

Причиной нарушения ритма сердечной деятельности могут быть сердечные гликозиды, атропин, резерпин, новокаинамид, аймалин, аминазин и другие. Нарушения ритма и проводимости сердца проявляются тахикардией, брадикардией, экстрасистолами, аритмией.

Тахикардия часто встречается при продолжительном лечении транквилизаторами и иногда бывает настолько выраженной, что беспокоит больных. При пальпации в области сердца таких больных ритм сердца учащен, отме-

чается трепетание предсердий. Тахикардия выражена в большей степени у детей и лиц пожилого возраста.

При приеме больших доз кофеина отмечается скоропроходящая тахикардия, которая, однако, приводит больных к состоянию дискомфорта.

Тахикардия может быть обусловлена также и многими другими лекарственными препаратами (мексаформ, аминазин, эметин, делагил и др.). Следует иметь в виду, что учащение сердечных сокращений у людей с заболеваниями сердца может обусловить декомпенсацию его.

Брадикардия может быть связана с применением в терапии амидопирина, бета-адреноблокаторов, резерпина, сердечных гликозидов. Уменьшение частоты сердечных сокращений иногда является желательным эффектом, особенно когда предшествующая тахикардия не носит компенсаторного характера. Однако в некоторых случаях брадикардия бывает вредной для организма, так как обусловливает дополнительную силу сокращений и снижение сердечного кровотока. Клинически брадикардия иногда проявляется выраженной слабостью и гипотонией.

Лекарственный миокардит — одна из форм лекарственной аллергии. Он может протекать изолированно или в сочетании с перикардитом, а также аллергическими реакциями в других органах.

Наиболее частой причиной лекарственного миокардита бывают сульфаниламидные препараты и антибиотики. Клинически острый лекарственный миокардит характеризуется повышением температуры неопределенного типа, целым рядом субъективных ощущений со стороны сердца в виде приступов сердцебиений и неопределенных болей. Появляется одышка. Общий вид больного приобретает некоторые признаки, характерные для острого поражения сердца. Появляется синюшность, временами выступает холодный пот, руки и ноги холодеют. Больных беспокоит

общая выраженная слабость. Очень яркие симптомы лекарственного миокардита появляются при поражении проводниковых путей сердца. В таких случаях наблюдается нарушение ритма, чаще всего появляется мерцательная аритмия и экстрасистолия. Пульс малого наполнения и напряжения. Если аллергический миокардит развивается на фоне здорового сердца, то его распознавание возможно лишь с помощью электрокардиографии.

Лекарственный миокардит в большинстве случаев протекает доброкачественно, и после отмены препарата выздоровление наступает через несколько дней. Иногда процесс затягивается до нескольких недель, месяцев.

Острый перикардит, вызванный лекарственными препаратами, встречается очень редко. Причиной его могут быть бутадион, антикоагулянты, а также антибиотики. Основные симптомы перикардита — лихорадочное состояние и боль, локализующаяся за грудиной, напоминая в некоторых случаях боль при стенокардии. Иногда она имеет характер давления. В отдельных случаях, в зависимости от основного заболевания, повышается температура.

Эндокардиты как осложнения медикаментозной терапии встречаются также очень редко. Они наблюдаются в случае длительного применения глюкокортикостероидных гормонов, цитостатиков и других иммунодепрессантов, значительно ослабляющих общую и местную сопротивляемость организма. При этом создаются благоприятные условия для активизации внутренней инфекции, поражающей различные органы и ткани. Поражение эндокарда в данном случае может явиться частным проявлением общего инфекционного процесса.

Причиной **острого спазма сосудов сердца** могут быть различные лекарственные средства: пенициллин, стрептомицин, ПАСК, бутадион, новокаин, препараты спорыньи,

йода, нейроплегические средства и т. д. Картина лекарственной ишемии миокарда подобна таковой нелекарственного происхождения. Основные признаки заболевания — сжимающая, режущая боль за грудиной, чувство тоски и страха смерти.

Лекарственная гипертония относится к числу нередких медикаментозных осложнений. Ее способны вызывать кортикостероиды и адренокортикостероиды, некоторые противозачаточные средства, эстрогены, трициклические антидепрессанты, симпатомиметические вещества и другие лекарства. Чаще всего лекарственная гипертония обусловлена эстрогенами в силу широкого применения их в виде противозачаточных средств и при лечении климактерических расстройств. Некоторые авторы наблюдали у 15% лиц, применявших противозачаточные препараты, раз[illegible] время как в целом [illegible] превышает [illegible] ты вызывают злокачественную [illegible]

Гипотония и ортостатический коллапс (острая сосудистая недостаточность, возникающая в момент, когда человек встает с постели) могут быть обусловлены применением очень многих лекарственных препаратов, таких, как хлоралгидрат, успокаивающие средства, препараты фенотиазинового ряда (аминазин, пропазин), кофеин, мексаформ, эмитин, резерпин, апрессин, вещества, блокирующие бета-рецепторы (анаприлин, тразикор, корданум) и другие.

Длительное применение успокаивающих препаратов в качестве средств, снижающих кровяное давление, у пожилых людей, страдающих атеросклерозом церебральных сосудов, может усилить нарушение мозгового кровообращения. Снижение артериального давления вплоть до коллапса может возникать под влиянием длительного при-

менения препаратов фенотиазинового ряда. Снижение давления обычно наступает в ортостатическом положении. Подобное состояние, вызванное мексаформом и резерпином, характеризуется шумом в ушах, нарушением зрения, иногда обмороками. Данные проявления возникают при изменении положения тела и исчезают через несколько дней после прекращения лечения. Расстройства, обусловленные артериальной гипотонией, могут быть в значительной мере ослаблены, если исключить возможность резкого вставания больного с постели.

Одним из проявлений лекарственной аллергии является поражение сосудов в виде воспаления вен и артерий. Причиной этих изменений могут быть кортикостероидные гормоны, сульфаниламиды, пенициллин, ПАСК, тиоурацил, анальгин, амидопирин и т. д. Клиническая картина всех [illegible] ем периферн- [illegible] ., лихорадоч- [illegible] олями сосу- [illegible] наблюдается [illegible] клеточная инфильтрация в окружающих тканях. Отмена препаратов и назначение антигистаминных средств обычно вызывает быстрое улучшение и выздоровление больных.

ПОРАЖЕНИЕ ГЕПАТО-БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ.

В последние десятилетия широко распространились заболевания гепато-билиарной системы. Этому способствует стабильно высокий уровень заболеваемости вирусным гепатитом, все нарастающий контакт организма человека с различными химическими веществами, как с медикаментами, так и с продуктами других производств. Широкая химизация жизни ложится тяжелой нагрузкой на печень. Большинство химических веществ, поступающих в организм, вызывают усиленное образование клеточных элементов (гиперплазия) ткани печени. Эта гиперплазия

до поры до времени компенсирована, но при увеличении дозы химических веществ и влиянии провоцирующих факторов (например, алкоголя, ядохимикатов) наступает срыв адаптации и развивается гепатит. Многие из этих гепатитов лекарственные по происхождению и токсические по своей природе.

В настоящее время насчитывается свыше тысячи лекарственных препаратов, способных вызвать **медикаментозный гепатит.** Чаще всего лекарственные поражения печени развиваются при лечении несколькими препаратами или при повторном курсе терапии и не всегда зависят от длительности лечения. Возникновение лекарственных гепатитов связано с аллергической реакцией организма. При лекарственных поражениях печени нарушаются секреция и выведение желчи, а также иммунологическая реакция сое[illegible]

По механ[illegible]
сическое влия[illegible]
мого и непрям[illegible]

Вещества прямого дейс[illegible]
щее влияние на многие ткани организма, и в [illegible]
на печеночные клетки. Подобные поражения печени часто напоминают вирусный гепатит, морфологические изменения в ней фактически не отличаются от таковых при вирусном гепатите.

Вещества с непрямым механизмом действия вызывают торможение специфических обменных процессов в печени без существенных поражений других органов. Эффект этих препаратов не зависит от применяемой дозы; они могут вызывать различные реакции: гепатитоподобные, аллергический холестатический гепатит, внутрипеченочный холестаз (застой желчи).

Среди лекарственных препаратов, обусловливающих развитие токсического гепатита, на первом месте стоят

туберкулостатические препараты, на долю которых приходится около $^2/_3$ всех больных медикаментозным гепатитом. По данным литературы, частота медикаментозных осложнений при применении противотуберкулезных препаратов составляет 11,4—16,4%, а частота гепатитов — 0,1—1,8%. Смертность от ПАСК-гепатитов достигает 25%.

Клиническая картина токсического гепатита лекарственного происхождения во многом определяется видом обусловившего его препарата. Так, туберкулостатические препараты вызывают клиническую картину, во многом сходную с клиникой желтушной формы вирусного гепатита, но при этом преджелтушный период болезни часто отсутствует или весьма непродолжителен, менее выражена интоксикация в желтушном периоде.

[illegible] стоят психо- [illegible] торых прихо- [illegible] в. Чаще всего [illegible] еский по при- [illegible] вызывает аминазин. [illegible] вид гепатита развивается после повторного приема препаратов. По своему характеру аминазиновый гепатит относится к холестатическим не только за счет нарушения образования и выведения желчи, но и за счет нарушения двигательной функции желчных путей, приводящего к застою желчи, нарушению ее оттока.

Среди лекарств, вызывающих токсический гепатит, следует отметить антибиотики, гормональные вещества стероидного типа, эстрогены, антабус, ТиоТЭФ, галоперидол и другие, на которые в сумме приходится около 10% всех лекарственных гепатитов. Так, у 1% лиц, получающих бутадион, развивается токсический гепатит. Обычно клиника гепатита проявляется на 3—4 день при-

ема препарата. Прогноз токсического гепатита бутадионовой природы, как правило, неблагоприятный.

ПОРАЖЕНИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА. Одно из ведущих мест среди медикаментозных осложнений занимают поражения желудочно-кишечного тракта. У каждого четвертого больного, госпитализированного по поводу лекарственной болезни, обнаруживаются желудочно-кишечные поражения. Тяжелые осложнения лекарственной терапии составляют около 3%, среди них второе место после сердечно-сосудистой патологии приходится на желудочно-кишечные кровотечения.

Большинство принятых внутрь лекарств раздражает слизистую пищеварительного тракта, нарушает его иннервацию. Препараты, действующие на патогенных возбудителей, нарушают равновесие микрофлоры кишечника, в результате чего угнетается или возбуждается секреторная и моторная функции желудочно-кишечного тракта, развиваются дисбактериоз, воспалительные процессы аллергического характера.

Первоначально симптоматика побочных реакций проявляется в нарушении аппетита, иногда до полного отказа от еды. Многие лекарственные препараты вызывают тошноту, рвоту. Эти явления возникают в результате местного раздражающего действия лекарств либо в результате токсического их действия на центральную нервную систему (раздражение рвотного центра). Рвота может возникнуть при нарушении двигательной функции желудочно-кишечного тракта.

В отдельных случаях симптоматика данных осложнений характеризуется потерей вкуса, изжогой, отрыжкой, вздутием живота. Эти явления в большинстве случаев сопровождаются запором. Длительное применение лекарств, провоцирующих запор, может привести к непроходимости кишечника в результате нарушения его дви-

гательной функции, при этом могут возникнуть инфаркт кишечника, кровоизлияния в его стенку, эрозивно-язвенные изменения.

Острая боль в животе развивается при возникновении **язвы желудка.** Среди лекарств, способствующих данному осложнению, на первом месте стоит аспирин. Он вызывает эрозии слизистой, сопровождающиеся желудочно-кишечным кровотечением.

Способностью вызывать язвы желудка обладают бруфен, бутадион, индометацин, резерпин и другие производные раувольфии.

Исследования побочного действия аспирина в США показали, что у 10 из 100 тысяч человек, принимающих аспирин чаще 3 раз в неделю, развивается язва желудка, характеризующаяся длительным бессимптомным течением и внезапными тяжелыми желудочными кровотечениями.

Стероидные и резерпиновые язвы чаще всего осложняются кровотечением — первым симптомом образовавшихся язв. Кровотечение проявляется рвотой типа кофейной гущи, затем кровавой рвотой, кишечным кровотечением с выделением сгустков крови или неоформленных черных, дегтеобразных испражнений. В ряде случаев кровотечение приобретает обильный характер и приводит к неблагоприятному исходу.

Вызываемые лекарственными веществами поражения желудочно-кишечного тракта, в том числе и кровотечения, особенно микрокровотечения, встречаются во много раз чаще, чем их выявляют. У лиц с какими-либо желудочно-кишечными заболеваниями, особенно у страдающих язвенной болезнью, при употреблении определенных лекарств может развиться желудочно-кишечное кровотечение или даже прободение в связи с множественными эрозиями и изъязвлениями слизистой.

Вызванные медикаментами воспалительные изменения пищеварительного тракта протекают в форме **стоматита, глоссита, гастрита** (чаще всего с повышенной кислотностью), **обострений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, колита, проктита.** Явления стоматита, энтероколита, колита развиваются в основном как результат нарушения равновесия микрофлоры желудочно-кишечного тракта, выраженного в той или иной форме и степени.

К осложнениям медикаментозной терапии со стороны желудочно-кишечного тракта относится **псевдомембранозный колит.** Чаще всего этот вид патологии развивается после введения антибиотиков: ампициллина, левомицетина, тетрациклинов, цефалоспоринов, линкомицина и клиндамицина. Патологический процесс развивается в толстом кишечнике, значительно реже захватывает и тонкий. Развитие псевдомембранозного энтероколита начинается с тошноты, рвоты, спастических болей в животе, поноса. Затем нарушается общее состояние: повышается температура до 39—40°, артериальное давление падает, развиваются цианоз, тахикардия, усиливается рвота, стул становится частым, водянистым, наблюдается вздутие живота. Резко нарушается водно-электролитный баланс. Осложнение чаще всего заканчивается летально.

К нередким осложнениям антибиотикотерапии относится **дисбактериоз,** т. е. нарушение подвижного равновесия микрофлоры кишечника. Под влиянием антибиотиков широкого спектра действия (тетрациклины, левомицетин) происходит качественное и количественное изменение видового состава «микробного пейзажа» кишечника. В результате подавляется антагонистическая активность нормальной микрофлоры кишечника против различных патогенных микроорганизмов, одновременно нарушается витаминосинтетическая и ферментативная функция

кишечных микробов. Следствием этих изменений является заселение кишечника антибиотикоустойчивыми штаммами микробов, в том числе гнилостной и грибковой микрофлорой.

Клинически различают компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную формы дисбактериоза. При компенсированной нарушение равновесия микрофлоры еще не ведет к клиническим изменениям. При субкомпенсированной форме в различных отделах желудочно-кишечного тракта образуются воспалительные очаги: стоматит, энтерит, колит, заеды и т. п. При декомпенсированном процессе воспаление приобретает генерализованный характер с формированием вторичных патологических очагов в различных органах и системах. Финалом декомпенсированной формы является сепсис.

Дисбактериоз различают также в зависимости от вида патогенной микрофлоры, заселяющей кишечник и вызывающей патологический процесс: грибковый (в основном грибы рода кандида), стафилококковый, а также дисбактериоз, вызванный эшерихиями, протеем, синегнойной палочкой и их сочетаниями (Билибин А. Ф. Дисбактериоз. — Большая медицинская энциклопедия).

Стафилококковый энтероколит как проявление дисбактериоза клинически имеет два варианта: гипертоксический, заканчивающийся в большинстве случаев летально, и неэвтеротоксический, который переходит в хронический процесс. Стафилококковый гипертоксический энтероколит развивается чаще в начале лечения антибиотиками, имеет скрытый период от 1 до 6 дней; наиболее тяжело протекает у детей первого года жизни. Заболевание начинается остро, температура достигает высокого уровня, появляются озноб, тошнота, рвота, понос. Стул вначале слизистый, затем с примесью крови и гноя, возможны гнойно-водянистые выделения. Массивные изъязв-

ления в кишечнике могут привести к прободению и перитониту. Иногда гипертоксический энтероколит развивается молниеносно, без выраженных изменений со стороны желудочно-кишечного тракта. Клинически симптомы общей интоксикации сменяются тяжелым коллапсом периферических сосудов, что приводит больного к гибели. Изменения в слизистой оболочке кишечника в данном случае не успевают развиться.

Вопрос о **кандидамикозном дисбактериозе** как результате антибиотикотерапии остается спорным. По мнению ряда авторов, частота кандидамикозов возросла вдвое с применением в клинике антибиотиков. Осложнение распространено среди ослабленных людей, леченных антибиотиками и кортикостероидами. Однако местный кандидамикоз развивается лишь в единичных случаях (Егорова Л. И. и соавт. Антибиотики и глюкокортикоиды в клинике. М., 1978). Появление местного кандидоза не является, по мнению авторов, показанием к отмене антибиотиков, возможны лишь его замена другим, дополнительное назначение леворина или нистатина и витаминов, а также полноценное питание.

В случае местного течения кандидоза состояние больного существенно не меняется. Чаще всего выявляются локальные поражения в ротовой полости: заеды в уголках рта, белые пятна на слизистых оболочках рта и гортани, язык может преобретать малиновый цвет. Эти изменения при рано начатом лечении могут пройти, но иногда процесс распространяется вглубь, при этом белые налеты сливаются, приобретая массивный характер, распространяются на миндалины, заднюю стенку глотки, пищевод. Больному становится трудно глотать не только пищу, но и жидкость; сопутствует этому понос.

Кандидамикозное поражение желудка развивается крайне редко. В клинике преобладают диспептические

нарушения: тошнота, рвота, вздутие живота, боль в подложечной области, отрыжка.

Наиболее опасен кандидамикоз кишечника. Клинические симптомы при нем более выражены, понос приобретает кровавый характер, в содержимом обнаруживаются нити псевдомицелия, больные быстро теряют массу, развиваются метеоризм, боли в животе и в области прямой кишки, анальный зуд. Слизистая кишечника изъязвляется, края язв некротизируются, может наступить прободение стенки кишечника и развиться перитонит. При проникновении грибков в кровь развивается кандидамикозный сепсис.

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. Лекарственные поражения нервной системы очень разнообразны и зависят главным образом от применяемого лекарственного препарата. Так, длительное применение барбитуратов в качестве снотворного может привести к выраженным нервно-психическим нарушениям. Они проявляются в снижении интеллектуальных способностей, памяти, ослаблении внимания. Такие больные раздражительны, эмоционально неустойчивы. Иногда может развиваться клиника острого токсического психоза, основными симптомами которого являются иллюзии и зрительные галлюцинации, спутанное сознание, в некоторых случаях — попытки к самоубийству. При поражении нервной системы могут наблюдаться затруднение речи, дрожание конечностей, двоение в глазах, снижение остроты зрения.

Применяемые при лечении многих заболеваний нейролептики зачастую вызывают психические и неврологические нарушения. В начале лечения нейролептиками, как правило, возникают расстройства, которые характеризуются внезапно возникающими нарушениями функции мышц дна рта, шеи, языка, глотки, жевательных мышц, насильственным высовыванием языка, иногда с наруше-

нием голоса и дыхания, а также развитием судорог в других группах мышц. Эти реакции сопровождаются чувством страха, тревоги.

При лечении транквилизаторами (успокаивающими средствами), особенно большими дозами, могут возникнуть тяжелые нервно-психические растройства, характеризующиеся постоянной соиливостью, выраженным физическим утомлением. Это приводит к резкому сиижению производительности труда. Иногда у больных появляются нарушения походки, координации движения, речи, а также раздражительность, возбудимость. При длительном применении этих препаратов появляются дрожание конечностей и особенно пальцев, головокружение. Продолжительное использование этих веществ, а также анальгетиков наркотического ряда иногда ведет к накоплению препаратов и в большинстве случаев к интоксикации, даже при строгом соблюдении дозировки. У больных, внезапио прекративших прием этих препаратов, могут развиться явления абстиненции. Основные признаки этого синдрома — бессонница, состояние тревоги, общее беспокойство, головные боли, раздражительность, дрожание рук, подергивание мышц лица, плохой аппетит, реже отмечаются эпилептиформиые припадки (напомииающие эпилептические).

Нервно-психические нарушеиия, вызванные препаратами фенотиазинового ряда, в частности аминазином, выражаются в появлеиии депрессии (психического угнетения). Иногда на этом фоне может отмечаться двигательное возбуждение, виовь смеияющееся депрессией. Эти препараты вызывают иногда ухудшение психического состояния, проявляющееся в эпизодическом помутнении сознания, а также медикамеитозиым паркиисонизмом, который характеризуется резким сиижеиием двигательиой активиости на фоне повышения мышечного тонуса, иапря-

жением и мелким подергиванием конечностей, нарушением походки.

Психозы и эпилептиформные припадки могут наблюдаться при продолжительном лечении кортикостероидными гормонами. При отмене этих препаратов у больных, длительно применяющих их, возможен синдром псевдоопухоли мозга. Клинический признак этого синдрома — повышение внутричерепного давления, характеризующееся головными болями, головокружением, периодическими эпилептиформными припадками. В механизме этой патологии ведущее значение имеет нарушение водного и электролитного балансов, приводящее к отеку мозга.

Патология со стороны нервной системы может развиваться в результате антибиотикотерапии. При этом поражение головного мозга проявляется в виде диффузных или очаговых энцефалопатий. Основное место в этой группе осложнений принадлежит острым пенициллиновым поражениям мозга. К симптомам этой патологии относятся судорожные припадки, бред с галлюцинациями.

Наиболее часты в структуре осложнений антибиотикотерапии вегетативные нарушения, особенно при патологии аллергического происхождения. Симптомы этих осложнений — нарушение терморегуляции и потоотделения, изменение сердечного ритма, колебания сосудистого тонуса и артериального давления. У части больных выявляются психопатологические признаки: угнетение, бред, галлюцинации.

Нервно-психические нарушения возникают достаточно часто при применении в терапии больного производных нитрофурана (фуразолидон, фурадонин, фуразолин и др.). Среди них наиболее часты состояние беспокойства, нарушение сна, возбуждение, ощущение «мурашек» на теле, болезненность мышц, расстройства чувствительности.

Туберкулостатические препараты изониазидового

ряда могут иногда вызывать состояние эйфории, а в отдельных случаях — более тяжелые расстройства психики. Изониазид также может вызывать **судороги** и **полиневриты.** Судороги по типу мелких подергиваний возникают внезапно, длятся 2—3 минуты и так же внезапно исчезают. При полиневритах снижается чувствительность кожи конечностей, ощущается жжение в стопах.

Сульфаниламидные препараты примерно у 1% больных, лечившихся ими, вызывают различные нервно-психические расстройства вплоть до спутанного сознания, причем наиболее часто эти нарушения наблюдаются у лиц, страдающих тяжелыми инфекционными или психическими заболеваниями.

Использование в широком масштабе ацетилсалициловой кислоты в лечебной практике приводит зачастую к различным нервно-психическим расстройствам, заключающимся в появлении головных болей, нарушении координации, речи, подрагивании конечностей.

Таким образом, поражение нервной системы во многом зависит от применяемого лекарственного вещества и состояния организма человека, в частности индивидуального реагирования и наличия тяжелых заболеваний, в том числе и психических. Особенно опасны эти осложнения, когда лечение проводится самостоятельно, не под контролем врача. В этих условиях чаще возникают медикаментозные осложнения, так как не учитываются индивидуальные противопоказания к назначению того или иного лекарства.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КРОВИ. Сравнительная легкость поражения крови медикаментами и тяжелое течение этих осложнений определяются высокой дифференцированностью кроветворной ткани и клеток крови и участием их в обменных процессах организма. Среди всех видов медикаментозных осложнений

поражения крови имеют наиболее тяжелое течение и неблагоприятный исход. Так, среди погибших от лекарственных осложнений почти половина страдали лекарственными поражениями крови. Среди больных с данными осложнениями погибает около 15%.

Медикаментозные поражения крови чаще всего протекают в виде анемий (гемолитическая, мегалобластическая, апластическая), гемоглобинопатий, лейкопений, агранулоцитозов, тромбоцитопений и даже аплазии костного мозга, а также тромбоцитозов, геморрагических диатезов и тромбозов.

Гемолитические анемии могут протекать по двум клиническим вариантам: а) острые анемии с внутрисосудистыми разрушениями эритроцитов и б) хронические анемии с вялотекущим течением при внутритканевом гемолизе (например, при лечении пенициллином). Первый тип анемии возникает остро, сразу после приема лекарства, с клиникой острого гемолитического синдрома. Анемия с внутритканевым гемолизом чаще развивается под влиянием пенициллина, инсулина или рифампицина. Она появляется после определенного срока от начала приема препарата. Отмена препарата ведет к прекращению гемолиза, повторение курса — к возобновлению его.

Обычно через 3—4 дня после начала приема лекарств появляются признаки гемолитической анемии, достигающие максимального развития на 6—7 сутки лечения. Характерны выраженная анемия, желтуха и потемнение мочи. Восстановление показателей крови начинается со второй недели после отмены препаратов и длится около 47—50 дней.

Из медикаментов энзимопатические гемолитические анемии чаще вызывают жаропонижающие и нестероидные противовоспалительные средства (анальгин, амидопирин, антипирин, бутадион, ацетилсалициловая кисло-

та), антибиотики (левомицетин, стрептомицин), сульфаниламиды, противотуберкулезные препараты (изониазид, ПАСК), противомалярийные препараты (акрихин, хинин, примахин) и производные 8-оксихинолина.

Токсические гемолитические анемии чаще всего вызывают сульфаниламиды, индометацин и фенацетин. В клинике обычно приходится встречаться с фенацетиновыми анемиями, сочетающимися с психическими нарушениями, язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта и поражением почек.

Среди медикаментозных анемий тяжело протекают и имеют неблагоприятный исход апластические анемии, на которые приходится более половины всех лекарственных анемий.

Примером тяжелой гипопластической анемии, вызванной приемом тетрациклина, может быть следующее наше наблюдение.

У больного Т., 16 лет, в январе 1980 года развилось острое респираторное заболевание, по поводу которого родители давали ему в течение недели внутрь тетрациклин по 100 тыс. ЕД 4 раза в день. Наступило полное выздоровление. В феврале Т. был вакцинирован против брюшного тифа, но так как реакция на вакцинацию сопровождалась повышением температуры, родители повторно стали давать ему тетрациклин в течение 4 дней и однократно — 0,5 мг ацетилсалициловой кислоты (аспирина). Через 4 дня после вакцинации, уже при нормальной температуре и удовлетворительном самочувствии, у больного появилась геморрагическая сыпь на коже шеи, конечностей. Через 2 дня после этого повысилась температура тела, появилась головная боль, стала нарастать слабость, вечером открылось носовое кровотечение. Больной был госпитализирован в гематологический стационар, где диагностировали гипопластическую анемию, вызванную тетрациклином. Состояние Т. оставалось тяжелым на протяжении многих месяцев.

Подобные анемии иногда возникают спустя месяцы или даже годы после проведенного лечения лекарствен-

ными средствами, поражающими костный мозг. В этих случаях очень трудно без специальных методов исследования выявить связь между анемией и вызывающей ее медикаментозной терапией.

Иногда весьма тяжелая апластическая анемия развивается от сравнительно небольшой дозы лекарственных средств. Так, в литературе описан случай, когда девушка 19 лет по поводу лечения обыкновенных угрей лица приняла всего 20 граммов левомицетина в сравнительно продолжительный срок — в течение 5 месяцев. В результате развилась аплазия костного мозга и девушка погибла.

Опасность медикаментозных анемий не только в том, что они протекают тяжело, иногда очень длительно, но и в том, что проведенное лечение и кажущееся выздоровление не застраховывают от возобновлсния болезни. Пораженный лекарственным препаратом костный мозг становится весьма чувствительным к токсическому действию различных веществ.

Нередким осложнением медикаментозной терапии являются **агранулоцитоз** и **лейкопения** аллергической или токсической природы. Клиническая картина иммуноаллергического агранулоцитоза характеризуется повышением температуры, язвенной или язвенно-некротической ангиной на фоне гиперемии зева, нарушением показателей крови.

Токсический агранулоцитоз характеризуется сочетанием гематологических нарушений с поражениями кожи и слизистых. Часто изменения крови протекают на фоне повышенной температуры, ангины. Прогноз, как правило, благоприятный, после отмены препаратов быстро наступает нормализация функции костного мозга.

Лейкопении вызывают те же препараты, которые приводят к агранулоцитозам. Одни из них ведут к развитию поражений аллергического характера, а другие — к ток-

сическим. На первом месте по частоте развития аллергической лейкопении стоят амидопирин, бутадион, тиоурацил. Токсическую лейкопению чаще всего вызывают цитостатики (6-меркаптопурин, метотрексат, фторурацил).

Поражения костного мозга в настоящее время чаще наблюдаются как следствие применения таких лекарственных препаратов, как левомицетин, производные пиразолона, солей золота, сульфаниламидов.

Различают по времени возникновения раннюю и позднюю медикаментозные патологии со стороны костного мозга. При ранних формах, как правило, патология носит обратимый характер и вскоре после отмены препаратов регрессирует. Поздние поражения возникают через 2 недели—6 месяцев после отмены препарата. Этот вид осложнений описывается при применении левомицетина, бруфена, солей золота и иногда при приеме оральных антидиабетических средств и не зависят от дозы принимаемого препарата. Гематологически они проявляются гипо- и аплазией костного мозга. Смертность достигает 50—80%, даже в случае лечения в гематологическом стационаре.

Тромбоцитопении медикаментозной природы в основном развиваются в результате повреждения тромбоцитов крови при повторных введениях препаратов. Они характеризуются острым началом, появлением геморрагических высыпаний на коже, подкожных и мышечных гематом, кровоизлияний во внутренние органы, кровотечений. Осложнение протекает на фоне резкого уменьшения количества тромбоцитов. Как правило, через 2—3 дня после отмены препарата заболевание стихает, а через 6—10 дней нормализуются гематологические показатели.

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ И СЛУХА. Медикаментозные осложнения органов зрения развиваются вследствие местного действия лекарственных препаратов, а также при общем лечении больного. Эти ослож-

нения обусловлены или прямым токсическим действием медикаментов, или опосредованным через нарушение обмена веществ, или, наконец, сенсибилизацией организма и аллергической перестройкой.

При местном применении лекарственных препаратов побочные осложнения протекают преимущественно по типу аллергического воспаления конъюнктивы и краев век, хотя иногда отмечаются и такие формы, как аллергический отек, дерматит век, неврит зрительного нерва, воспаление роговицы и даже острая глаукома.

Аллергические изменения со стороны глаз могут быть либо единственным проявлением медикаментозного осложнения, либо входить в комплекс тяжелых аллергических поражений организма. Так, иногда на слизистых глаз обнаруживаются болезненные эрозирующиеся пузыри, в дальнейшем покрывающиеся струпьями. При синдроме Лайелла развиваются тяжелые поражения слизистых глаз, проявляющиеся в виде эрозивного конъюнктивита, воспаления роговицы или некроза слизистых глаз.

Функция зрения зачастую нарушается в результате расстройства аккомодации, которое может быть вызвано транквилизаторами, нейролептиками, мексаформом и другими лекарствами; ухудшается зрение, появляется двоение, нарушение адаптации к свету. Паралич мускулатуры радужной оболочки проявляется нарушением ближнего зрения, а впоследствии приводит к светобоязни. У лиц, предрасположенных к повышению внутриглазного давления, эти препараты могут спровоцировать приступ глаукомы.

Токсико-аллергические поражения зрительного нерва развиваются как результат непереносимости сульфаниламидов, салицилатов, а такие лекарства, как экстрат мужского папоротника, препараты мышьяка, йодид натрия, оказывают прямое токсическое действие на зрительный

нерв. Токсические поражения или атрофия зрительного нерва иногда возникают под действием стрептомицина.

Поражение органов слуха чаще носит токсический характер. Выраженным токсическим действием обладают стрептомицин, антибиотики-аминогликозиды, некоторые туберкулостатические препараты. Нарушение слуха в результате токсического действия на слуховой нерв проявляется шумом в ушах, в дальнейшем — снижением слуха до полной глухоты. Осложнения со стороны вестибулярного аппарата сопровождаются головокружением, головной болью.

Повреждение слуха и вестибулярной функции может привести больного к глубокой инвалидности. По данным многих авторов, под влиянием биомицина происходит снижение остроты слуха вначале до звуков высокой частоты, затем патологический процесс быстро прогрессирует, приводя к полной глухоте. Одновременно отмечаются вестибулярные нарушения — головокружение, расстройство равновесия.

Снижение слуха может быть обусловлено токсическим действием этакриновой кислоты, фуросемида. Последний вызывает угнетение активности некоторых ферментов, а в результате формируется неврит слуховых нервов, ведущий к снижению слуха, а в дальнейшем — к полной глухоте.

ПОРАЖЕНИЕ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ. Судьба попавших в организм лекарственных веществ во многом зависит от почек. Через почки лекарства выводятся из организма, в почках происходит окисление, восстановление, расщепление и связывание лекарственных веществ. При этом образуются нетоксические продукты обмена, но иногда они активизируются и становятся токсигенными для почек.

Как сосудистые структуры почки особенно подверже-

ны действию препаратов, влияющих на сосудистую систему. Медикаментозные осложнения со стороны почек чаще всего регистрируются у людей с ранее существовавшей почечной патологией. Лекарственные почечные осложнения проявляются острой или хронической почечной недостаточностью.

Поражение почек может быть обусловлено как прямым токсическим эффектом медикаментов, так и опосредованным через иммунопатологические реакции. Некоторые лекарства, например антибиотики, цитостатики, угнетают ферментные системы и вызывают поражения функции почек.

Более семидесяти препаратов способны вызывать **острую почечную недостаточность.** Ее могут вызвать сульфаниламиды в результате образования в почечных канальцах, лоханках и мочеточниках кристаллов. **Острый нефрит** (воспаление почек) аллергической природы могут вызывать сульфаниламиды продолжительного действия, пенициллины. Токсичны для почек цефалоспорины, тетрациклины, аминогликозиды, антикоагулянты и рентгеноконтрастные вещества.

В связи с нередким явлением почечной недостаточности у лиц, принимающих анальгетики, особенно в течение длительного времени, в литературе стали писать об **анальгетической нефропатии.** Она проявляется развитием почечной недостаточности, чаще всего формируется при приеме комбинации ацетилсалициловой кислоты, фенацетина и кофеина. Часто нефропатия сочетается с нейропсихическими расстройствами, анемией, ишемической болезнью сердца, язвой желудка.

В последнее время в ряде стран (Швейцария, Австрия, ФРГ, Франция и др.) отмечаются целые эпидемии анальгетических нефропатий. Механизм развития их полностью не выяснен. Доказано, что салицилаты, кофеин и

амидофен оказывают прямое поражающее действие на клетки почечных канальцев в виде дегенеративных изменений с последующим массивным слущиванием.

Анальгетическая нефропатия выявляется не сразу, а с наступлением почечной недостаточности, т. е. через 10—15 лет от начала применения анальгетиков. Больные при этом жалуются на слабость, потерю аппетита, боли в поджелудочной области, как при язвенной болезни, эмоциональную неустойчивость. Постепенно развиваются анемия, признаки хронической почечной недостаточности. Примерно в 30% случаев анальгетической нефропатии можно наблюдать болевые приступы, такие же, как при мочекаменной болезни. Они вызываются острым капиллярным некрозом с отрывом верхушек почечных сосочков, закупоривающих мочеточники. Характерен внешний вид таких больных: они худые, беспокойно-напряженные, выявляются повышенные рефлексы, отмечаются дрожь и нарушения чувствительности. Кожа сухая, серо-коричневого цвета. Язык сухой, обложен, трещины создают впечатление «осеннего листа». Отмечается болезненность в подложечной области и вокруг пупка, у части больных увеличиваются печень и селезенка. Позднее незначительно повышается артериальное давление.

Если раньше антибиотики делились на ненефротоксические, необязательно и безусловно нефротоксические, то исследования последних лет показали, что каждый антибиотик в той или иной мере токсичен для почек. По частоте и тяжести нефротические проявления в результате лечения антибиотиками занимают второе место после осложнений со стороны нервной системы. Острую нефропатию провоцирует большая группа антибиотиков: цепорин, аминогликозиды (неомицин, мономицин, канамицин), полимиксин, амфотерицин В. Острую интерстициальную нефропатию иммуноаллергической природы вы

вывают метициллин, рифампицин. Группа пенициллина может давать поражение почек аллергического характера, затрагивающее в первую очередь почечные сосуды. Примерно 7—10% больных, получающих пенициллиновые антибиотики, страдают нарушением функции почек. После отмены препарата состояние больных обычно нормализуется, но в редких случаях развивается хронический процесс.

Причиной развития хронических **лекарственных нефрозов** могут быть противосудорожные средства, антибиотики, противодиабетические препараты, а также соли тяжелых металлов. Заболевание начинается исподволь, с общей слабости, повышенной утомляемости, ноющих болей в пояснице, иногда в нижних конечностях. Отек вначале невыраженный, появляется временно и носит локальный характер. Впоследствии развиваются истинные отеки — располагающиеся вокруг глаз, в области крестца, на голенях.

Кровь в моче может появиться при приеме некоторых туберкулостатиков, цитостатиков, антибиотиков. В клинике преобладают общая слабость, незначительное повышение температуры, боли в пояснице. Возможно повышение артериального давления.

В последнее время чаще стали появляться сообщения о канцерогенности анальгетических и жаропонижающих препаратов, в частности фенацетина. **Раковые заболевания** почечной лоханки и мочевого пузыря выявлены в основном у лиц, длительно принимавших фенацетин, злоупотреблявших им. Медикаментозные поражения половых органов чаще всего развиваются на фоне лечения цитостатиками или гормональными препаратами.

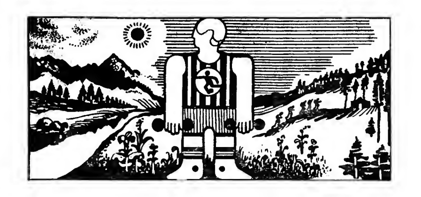
Кандидамикоз почек и выводящих путей может развиться на фоне лечения антибиотиками, сульфаниламидами, гормональными препаратами. Чаще всего процесс

принимает затяжное течение и проявляется воспалением мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала. Кандидамикоз слизистой оболочки уретры, возникший в результате антибактериальной терапии, имеет медленно прогрессирующее течение. Выделения из мочеиспускательного канала слизисто-гнойные, непостоянные, чаще всего утром, иногда в первой порции мочи возможно обнаружение белых пленок. Обычно элементы грибка обнаруживаются при микроскопическом обследовании мочи. У детей первого года жизни наблюдаются белые густые выделения из уретры, гиперемия, отечность кожи в области наружного ее выхода. При кандидамикозном уретрите на слизистой оболочке возможен белый налет.

Клиническая картина кандидамикозного цистита (воспаление мочевого пузыря) более яркая, чем уретрита. Частое болезненное мочеиспускание сопровождается резью, моча мутная, с примесью крови. При цистоскопии выявляются белые налеты и пленки на гиперемированной слизистой мочевого пузыря.

У женщин кандидоз мочевых путей сопровождается кандидозом влагалища, при этом наблюдаются гнойные процессы и отделяемое, гиперемированная слизистая покрывается белыми налетами.

Пиелит (воспаление почечной лоханки), вызванный дрожжеподобными грибками, характеризуется повышением температуры; в моче могут быть пленки и даже слепки, состоящие из грибков; в тяжелых случаях развивается кандидосепсис.



ПРОФИЛАКТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Каждый врач, назначающий больному лекарство, берет на себя определенную ответственность, взвешивая, с одной стороны, угрозу жизни больного в связи с болезнью, с другой — угрозу возможного осложнения медикаментозной терапии. Поэтому очень справедливо замечание видного ученого, академика АМН СССР А. Ф. Билибина, что лечение не должно быть опаснее самой болезни.

Если врач, назначая лекарственный препарат, оценивая показания и противопоказания, тем не менее в какой-то степени допускает риск, то больной, принимая лекарство без совета врача, рискует в неизмеримо большей степени. Поэтому первым условием профилактики медикаментозных осложнений необходимо считать ограничение до минимума самолечения.

Больной, получающий лекарственные препараты, должен находиться под контролем врача, так как только специалист может своевременно выявить первые признаки осложнений, отличить клинику болезни, по поводу которой назначено лекарство, от клиники начавшегося осложнения медикаментозной терапии, что является задачей большой сложности и не под силу самому больному.

Возникновение медикаментозных осложнений находится в прямой зависимости от количества одновременно применяемых лекарственных средств. Поэтому важным условием профилактики медикаментозных осложнений является ограничение до минимума количества одновременно применяемых препаратов.

Лекарственные осложнения возникают чаще при повторном применении медикаментов, а также у людей с имевшей место ранее повышенной чувствительностью к лекарственным средствам или страдающих аллергическими заболеваниями. В этих случаях только врач может правильно оценить необходимость применения того или иного препарата.

Росту медикаментозных осложнений в значительной степени способствует широкая популяризация медицинских знаний и, в частности, иногда неоправданная реклама некоторых лекарственных препаратов. Современная медицина помимо медикаментов располагает достаточным арсеналом лечебных средств. В распоряжении практического здравоохранения такие более физиологичные методы, как физиотерапия, рефлексотерапия, диетотерапия и т. п. Проблему здоровья во многом решает рациональный режим, разумное чередование труда и отдыха, занятия спортом, которых не заменит никакая фармакотерапия.

Как показал анализ, в 1978 году в нашей стране основными причинами смерти среди населения послужили сердечно-сосудистые заболевания (51%) и опухоли

(14%) (Вестннк статнстики, 1979, № 11, с. 67). Этн факты со всей остротой ставят перед нами проблему предупреждения ианболее распространенных заболеваний, в частиости сердечно-сосуднстых, и в первую очередь ишемической болезни сердца — основной прнчнны смерти людей.

Исследования отечественных ученых (Е. И. Чазов, З. И. Янушкевичус н др.) показали, что в возннкновении ишемической болезнн сердца можно выделнть «большую тройку» факторов рнска: курение, артериальная гипертоння и гнперхолестерннемня (повышенное содержание холестериа в крови). Именно эти три фактора определяют потеициальную возможность развития ншемнческой болезии сердца. Так, по данным Всесоюзного кардиологического иаучного центра АМН СССР, в одном нз районов Москвы среди мальчнков 12—13 лет около 10% — курящие, а в возрасте 13—14 лет курнт уже 30% мальчнков, что прнблнжается к показателям взрослых. Средн мужчин в возрасте 40—59 лет, по данным обследоваиия в Каунасе, Москве, Минске, Ташкенте, Фрунзе, Харькове, курят 35—56%. Артериальная гнпертония среди инх обнаружена у 19—30%, гиперхолестеринемия — у 16—20%. Куренне табака не только увелнчнвает риск развитня ншемической болезни сердца, оио способствует возинкновенню рака легкнх и другой локализацнн, а также хроннческим заболеваниям легких.

Гиперхолестеринемня развивается на фоне чрезмериого потребления пищн жнвотного пронсхождения, психическнх травм.

Средн факторов, способствующих развитню ишемической болезни сердца, определенную роль нграют ожирение, ннзкая фнзнческая активность (гнподннамия). Большннство людей рождаются с хорошимн наследственными данными для развнтня физического здоровья,

стройной фигуры, грации, легкой походки и правильной осанки. Но как часто приходится видеть людей, доведших свой организм, свою фигуру до форм, не только не радующих внешним видом, но свидетельствующих о переходе от качества к количеству, от нормы к болезни. Именно при виде таких людей в полной мере понимается смысл слов «физическая культура» или, вернее, «физическое бескультурье». А причина этому в большинстве случаев — малая подвижность и потребление больших количеств высококалорийной пищи.

Переедание становится бичом нашего времени. Если несколько десятилетий назад, на заре становления нашего государства, недоедание было причиной многочисленных бед, то сейчас переедание стало мощным фактором болезненных состояний (ожирения, гиперхолестеринемии), несущих не только высокую потенциальную возможность развития ишемической болезни сердца, но и патологии других органов и систем. Примером может служить одно из наших наблюдений.

М., 34 года, вернулся из командировки домой. Проголодавшись с дороги, съел большое количество голубцов, приготовленных женой из жирного мяса. К вечеру появилась опоясывающая боль в подреберьях, сопровождающаяся лихорадкой, рвотой, поносом, сухостью во рту. В хирургическом стационаре, куда был срочно доставлен М., диагностировали острый панкреатит, обусловленный чрезмерным употреблением жирной пищи. Больной прооперирован, проведена интенсивная и длительная лекарственная терапия. Несмотря на купирование острого процесса, сформировался хронический панкреатит. Больной был переведен на инвалидность.

Если малая физическая активность и переедание могут вполне здоровый организм привести в состояние болезни, то правильно составленные физический режим и питание способствуют оздоровлению даже слабого от природы организма.

Закаливание холодной водой — надежное средство

укрепления и защиты организма от простудных заболеваний. Но, как и во всем, здесь нужен разумный подход. Начинать закаливание лучше всего летом, в утренние часы, после гимнастики. В первое время рекомендуется обтирание губкой или мокрым полотенцем (температура воды — 26—30°), причем постепенно, в течение двух-трех недель, надо снижать температуру воды от 26—30 до 20—17°. И лишь после этого можно переходить к обливанию или душу, которые также нужно начинать при температуре воды порядка 28—30°, постепенно снижая ее до 16°.

К хорошим средствам укрепления сердечной мышцы относится ходьба. Пешеходная прогулка очень полезна для людей умственного труда, ибо, по словам Аристотеля, «ничто так не истощает и не разрушает человека, как продолжительное физическое бездействие». Ежедневная прогулка утром и вечером вполне заменяет лекарственные средства для людей, страдающих запорами, дискинезией желчевыводящих путей. Дело в том, что гладкая мускулатура стенок толстой кишки и желчного пузыря нормально функционируют лишь в том случае, если получают раздражение от скелетной мускулатуры, то есть от мышц, работающих во время движения человека.

Начинать пешие прогулки следует с одного километра, постепенно доводя маршрут до 3—5 километров. Во время ходьбы корпус нужно держать прямо, дышать ровно и глубоко, через нос.

Физически крепким людям среднего возраста рекомендуется бег. Наилучшее время для бега — утренние часы, по окончании гимнастики. Начинать бег необходимо с малых дистанций: в первую неделю длительность его не должна быть более двух минут. Постепенно нужно увеличивать время бега на 1—2 минуты каждые две недели, доведя его продолжительность до 10—12 минут, за

которые рекомендуется пробегать до 2 километров. После бега необходимо 4—10 минут пройтись шагом, чтобы восстановить до нормы пульс.

Бег противопоказан при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Не следует увлекаться им и людям старше 45 лет. Даже медленный, но длительный бег может вызвать отрицательный эффект. Объясняется это тем, что необходимое при беге увеличение потребления кислорода сердечной мышцей не может быть удовлетворено через склеротически измененные сердечные сосуды, что ведет к кислородному голоданию сердечной мышцы вплоть до омертвления участка сердца — инфаркта миокарда.

Физкультура, спорт, активный отдых на свежем воздухе — туризм, велосипед, коньки, лыжи — при разумном использовании не имеют противопоказаний. Физическая тренированность — залог здоровья, она необходима каждому. Об этом говорится в постановлении ЦК КПСС и Совета Министров СССР от 11 сентября 1981 гога «О дальнейшем повышении массовости физической культуры и спорта». Никакая медицина, насколько она не была бы развита, не способна сохранить и укрепить здоровье. Систематическое занятие физической культурой — лучшее средство предупреждения болезней и их возможного следствия — медикаментозных осложнений.

Лекарства, безусловно, нужны, но лишь тогда, когда их назначение продиктовано очевидной необходимостью. Нужна активная борьба с «таблетоманией» — одной из серьезнейших проблем нашего времени.

Медицинские термины, использованные в книге

Агранулоцитоз — исчезновение из периферической крови зернистых лейкоцитов (нейтрофилов, эозинофилов, базофилов) при поражении костного мозга.

Аминогликозиды — антибиотики: неомицин, мономицин, гентамицин, канамицин.

Аналептики (возбуждающие средства) — коразол, кордиамин, камфора, лобелин, цититон.

Анальгезирующие средства (обезболивающие) — опий, морфин, омнопон, кодеин, текодин, леморан, промедол, фентанил, фенадон, натрия салицилат, ацетилсалициловая кислота, салициламид, антипирин, амидопирин, анальгин, бутадион, фенацетин, парацетомол, индометацин.

Анамнез — совокупность сведений о больном и развитии болезни.

Анемия — уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови.

Анестезирующие средства (средства для наркоза) — эфир, фторотан, хлороформ, хлорэтил, азота закись, циклопропан, трихлорэтилен, гексенал, тиопентал-натрий, оксибутират натрия, пропанидид.

Анестезия — потеря чувствительности.

Антигистаминные препараты — димедрол, гистоглобулин, пипольфен, супрастин, диазолин.

Антидепрессанты (средства, применяемые в психиатрии) — а) трициклические антидепрессанты: имизин, амитриптилин, афазен и др.; б) ингибиторы моноаминооксидазы: ниаламид, трансамин, индопан.

Антикоагулянты (средства, тормозящие свертывание крови) — гепарин, дикумарин, неодикумарин, синкумар и др.

Антиметаболиты (вещества, сходные по строению с ес-

тественными продуктами обмена, например гормонами, витаминами, способные замещать их в процессах обмена) — меркаптопурин, метотрексат, фторурацил.

Антисептика — комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на уничтожение микробов в ране, в целом в организме.

Аплазия — врожденное или приобретенное отсутствие органа.

Аритмия — нарушение ритма сердечных сокращений.

Асептика — мероприятия по предупреждению попадания микробов в рану с помощью различных методов стерилизации.

Атрофия — уменьшение объема и размера мышц, органов, тканей или всего организма в результате патологического процесса.

Барбитураты (производные барбитуровой кислоты, являющейся основой широко используемых снотворных, противосудорожных и наркотических веществ) — гексенал, тиопентал-натрий, веронал, барбитал-натрий, фенобарбитал (люминал), барбамил, нембутал.

Бета-адреноблокаторы — анаприлин (пропранолол).

Брадикардия — урежение ритма сердечных сокращений.

Буллезный — покрытый пузырями.

Гамма-глобулин — лекарственный препарат, содержащий антитела против возбудителей инфекционных болезней. Получают из крови иммунизированных или переболевших людей, животных.

Гематома — ограниченное в виде опухоли скопление крови в тканях в результате кровоизлияния.

Гемиплегия — паралич половины тела.

Гемолиз — разрушение эритроцитов, сопровождающееся выходом гемоглобина в плазму.

Геморрагия — кровоизлияние в полости (плевру, брюшную полость, кишечник) или ткани (кожу, слизистые).

Кровотечение из легких, почек, носа, кишечника, желудка.

Гепатит — острое или хроническое воспалительное заболевание печени.

Гепато-билиарная система — объединяет печень, внутри- и внепеченочные желчные ходы и желчный пузырь.

Гинекомастия — увеличение молочных желез у мужчин.

Гиперемия — увеличение кровенаполнения участка тела в результате усиленного кровопритока или сниженного кровооттока. Сопровождается покраснением ткани, кожи, слизистой.

Гиперплазия — размножение клеточных элементов ткани или органа с увеличением его размеров.

Гипертермия — лихорадка.

Гиперстезия — повышенная чувствительность кожи, слизистых.

Гипоплазия — порок развития, характеризующийся недоразвитием ткани, органа или всего организма.

Гипотония — сниженное артериальное давление.

Гипосенсибилизация — лечение, направленное на снижение сенсибилизации человека к какому-либо веществу, микробу.

Глаукома — повышение внутриглазного давления, сопровождающееся болью, повреждением зрительного нерва.

Глюкокортикостероидные гормоны — кортизон, гидрокортизон, преднизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон, синалар, дезоксикортикостерон-ацетат и др.

Гормональные препараты — гормоны гипофиза (кортикотропин, АКТГ, гонадотропин, пролактин, питуитрин, адиурекрин и др.), щитовидной железы (тиреоидин), поджелудочной железы (инсулин), коры надпочечников (глюкокортикостероидные гормоны), препараты женских половых органов (эстрон, фолликулин, про-

гестерон, синтетические препараты (синэстрол, диэтилстильбэстрол), мужских половых органов (тестостерон).

Дерматит — воспаление кожи.

Диарея — понос.

Диспепсия — расстройство функции желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся поносом.

Дисбактериоз — нарушение подвижного равновесия микрофлоры, заселяющей нестерильные полости, прежде всего желудочно-кишечный тракт, кожу.

Диуретические средства (мочегонные) — диакарб (фонурит), гипотиазид, фуросемид (лазикс), этакриновая кислота, триамтерен, альдактон (верошпирон), мочевина, маннитол и др.

Иммунодепрессанты (средства, угнетающие иммунитет) азатиоприн (имуран), 6-меркаптопурин, антилимфоцитарный иммуноглобулин и др.

Кандидамикоз — заболевание, вызванное дрожжеподобными грибами, характеризуется поражением кожи, слизистых оболочек и внутренних органов.

Канцерогенное действие — способность некоторых веществ предрасполагать к возникновению злокачественных опухолей.

Катаракта — заболевание глаз, характеризующееся помутнением хрусталика.

Кератит — воспаление роговой оболочки глаза.

Коллагенозы — группа заболеваний, характеризующаяся диффузным поражением соединительной ткани и сосудов: красная волчанка, ревматизм, ревматоидный артрит и др.

Коллапс — остро возникающая сосудистая недостаточность в результате падения сосудистого тонуса. Характеризуется угнетенностью больного, головокружением, ослаблением зрения, шумом в ушах, блед-

ностью кожи и слизистых оболочек губ, кончика носа, пальцев рук.

Курареподобный эффект — расслабление скелетной мускулатуры в результате действия лекарственных средств.

Лейкоцитоз — увеличение количества лейкоцитов в периферической крови.

Лизис — распад, развязка, разложение: а) растворение, разрушение клеток крови, бактерий; б) постепенное падение температуры тела при некоторых инфекционных заболеваниях.

Метаболизм — обмен веществ.

Миалгия — боль в мышцах, возникающая самопроизвольно или при пальпации.

Невралгия — приступообразная боль по ходу периферических нервов.

Неврит — воспаление периферического нерва.

Нейролептики — аминазин, промазин, левомепрозин, фенолон, галоперидол, дроперидол и др.

Нефрит — воспаление почек.

Нефропатия — невоспалительное поражение почек различной природы. Например, нефропатия беременных.

Нефроз — дегенеративное заболевание почек, перерождение, сопровождается большими отеками.

Парез — неполный паралич.

Парентерально — введение лекарственных средств в виде инъекций внутрикожно, подкожно, внутримышечно или внутривенно.

Парестезия — неприятные ощущения в виде «ползанья мурашек» по телу.

Патогенез — механизм развития болезни.

Перикардит — воспаление околосердечной сумки.

Пролиферация — разрастание ткани, клеток.

Саркома — злокачественная опухоль соединительной ткани.

Спазмолитические средства (средства, снимающие спазм мышц сосудов) — нитроглицерин, нитросорбит, нитрит натрия, папаверин, но-шпа, теобромин, теофиллин, эуфиллин, курантил, апрессин и др.

Тахикардия — учащение ритма сердечных сокращений.

Тератогенное действие — способность различных веществ, в том числе лекарственных средств, вызывать врожденные уродства, пороки развития плода.

Тиреостатические препараты — мерказолил, метилтиоурацил, дийодтирозин, перхлорат калия.

Транквилизаторы (успокаивающие средства) — мепробамат, скутамил, элениум, тазепам, седуксен, триоксазин и др.

Тромбоэмболия — закупорка артерий в результате образования эмбола из тромба, перенесенного из сердца, вены, артерии. Сопровождается нарушением питания ткани, ее омертвением.

Уртикария — крапивница, папулоподобная или плоская сыпь с гладкой поверхностью, чаще розового цвета, сопровождается зудом.

Цианоз — синюшность, синевато-красный цвет кожи и слизистых, особенно на губах и ногтях. Развивается в результате недостаточного насыщения крови кислородом.

Цитостатики — вещества, вызывающие остановку роста клетки. Препараты разных групп, применяются в основном в онкологии.

Экстрасистолия — один из видов нарушения ритма сердца, дополнительное сокращение сердца, возникающее вне нормального ритма.

ОГЛАВЛЕНИЕ

От автора 3
Лекарство — друг 9
Лекарство — враг 26
Как проявляются медикаментозные осложнения. 79
Профилактика медикаментозных осложнений . . 116
Медицинские термины, использованные в книге 122

Евгений Степанович Белозеров

ЛЕКАРСТВО — ДРУГ, ЛЕКАРСТВО — ВРАГ

Утверждено к печати Ученым медицинским советом Министерства здравоохранения Казахской ССР

Рецензенты: доктора медицинских наук Е. В. Бенснсон, Н. И. Арямкина

Зав. редакцией *Д. М. Глазырина*. Редактор *Д. Ф. Русанова*. Худ. редактор *А. Б. Мальцев*. Оформление художника *Л. И. Матвеева*. Техн. редактор *Е. М. Тахметова*. Корректор *О. Д. Цой*.

ИБ № 1215

Сдано в набор 14.04.82. Подписано в печать 03.08.82. УГ07110. Формат 70×108[1]/32. Бум. тип. № 1. Литературная гарнитура. Высокая печать. Усл. п. л. 5,6. Уч.-изд. л. 5,9. Тираж 60 000 экз. Зак. 83/1081. Цена 40 к.

Набрано в типографии издательства «Наука» Казахской ССР. Адрес издательства и типографии: 480021, г. Алма-Ата, ул. Шевченко, 28.

Отматрицировано и отпечатано на Фабрике книги производственного объединения полиграфических предприятий «Кітап» Государственного комитета Казахской ССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 480124, Алма-Ата, пр. Гагарина, 93.

40 к.